

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1930-1931.

N° 4.

DOSAGES CHIMIQUES

ET

Rapides essais pharmacodynamiques

DU

SEMEN-CONTRA

THÈSE

pour l'obtention du diplôme de Docteur de l'Université de Paris
(Pharmacie)

Présentée et soutenue le Novembre 1930.

PAR

ROBERT MOUTON

PHARMACIEN

JURY { MM. GORIS, Président.
Em. PERROT, Professeur.
MASCRE, Agrégé.

LONS-LE-SAUNIER

IMPRIMERIE ET LITHOGRAPHIE LUCIEN DECLUME

1930

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1930-1931.

N° 4.

DOSAGES CHIMIQUES

ET

Rapides essais pharmacodynamiques

DU

SEMEN-CONTRA



THÈSE

pour l'obtention du diplôme de Docteur de l'Université de Paris
(Pharmacie)

Présentée et soutenue le Novembre 1930.

PAR

ROBERT MOUTON

PHARMACIEN

JURY { MM. GORIS, Président.
Em. PERROT, Professeur.
MASCRÉ, Agrégé.

LONS-LE-SAUNIER

IMPRIMERIE ET LITHOGRAPHIE LUCIEN DECLUME

—
1930

PERSONNEL DE LA FACULTE DE PHARMACIE

ADMINISTRATION

MM. RADAIS, Doyen, O. *, ☉ I.
 PERROT, Assesseur, O. *, ☉ I.
 G. DURSANT, Secrétaire, *, ☉ I.

PROFESSEURS

MM. RADAIS, O. *, ☉ I.....	Cryptogamie et Micro- biologie.
BÉHAL, Membre de l'Institut.	
G. O. *, ☉ I.....	Chimie organique.
PERROT, O. *, ☉ I.....	Histoire naturelle des Médicaments.
COUTIÈRE, O. *, ☉ I.....	Zoologie.
LEBEAU, O. *, ☉ I.....	Pharmacie chimique.
GUERBET, *, ☉ I.....	Toxicologie.
BOUGAULT, *, ☉ I.....	Chimie analytique.
GORIS, *, ☉ I.....	Pharmacie galénique.
GUÉRIN, *, ☉ I.....	Botanique générale.
TASSILLY, *, ☉ I.....	Physique.
DAMIENS, *, ☉ I.....	Chimie minérale.
HÉRISSEY, O. *, ☉ I.....	Chimie biologique.
SOMMELET, *, ☉ I.....	Hydrologie et Hygiène.

Professeurs honoraires : MM. A VILLIERS, *, ☉ I, GRIMBERT, *, ☉ I. et
 DÉLÉPINE, O. *, ☉ I.

CHARGÉS DE COURS

MM. MARC HONNORAT, *, ☉ I....	Législation et Déontologie pharmaceutiques.
LUTZ, *, ☉ I.....	Cryptogamie.
LAUNOY, O. *, ☉ I.....	Pharmacodynamie.
FABRE, ☉ A.....	Minéralogie.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. LUTZ. *, ☉ I	MM. PICON. ☉ I	MM. BACH, ☉ I.
LAUNOY, O. *, ☉ I.	FABRE ☉ A.	BEDEL, ☉ I.
DELABY *, ☉ A.	MASCRÉ ☉ I.	RÉGNIER, ☉ I.....
	FLEURY. ☉ I.	

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. BEDEL, ☉ I., agrégé, chargé de T. P. de 1 ^{re} année.....	Chimie générale.
FABRE, ☉ A, et RÉGNIER, ☉ I, agrégés, chargés des travaux de	Chimie analytique.
SOUÈGES, ☉ I.....	Micrographie
LEROUX ☉ I..	Physique.
DEVAL, ☉ I.....	Microbiologie.
DELABY, *, ☉ A., PICON. ☉ I., et FLEURY. ☉ I. agrégés, chargés des Travaux généraux de 4 ^e année.	
Bibliothécaire en Chef : M BEAULIEUX. ☉ I.	

A MON MAÎTRE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. GORIS,
DIRECTEUR DE LA PHARMACIE CENTRALE DES HOPITAUX
ET HOSPICES CIVILS,
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR.

Hommage de respectueuse reconnaissance.

A MES PARENTS

*En témoignage de ma profonde
et respectueuse affection.*

A MES AMIS

INTRODUCTION.

La Phytothérapie semble actuellement connaître un renouveau et lutter à armes égales avec la Chimiothérapie. Mais pour que ce présent succès ne reste pas sans lendemain, il faut être certain de l'origine, de la qualité et de l'activité de la plante employée. Notre Pharmacopée actuelle fixe, à un moment donné, les caractères généraux des drogues officinales, mais elle oublie souvent de décrire une méthode de dosage et un titre minimum des principes actifs.

Il en est ainsi du Semen-contra, dont les caractères chimiques sont ainsi libellés : « Le Semen-contra a une odeur forte et aromatique et une saveur amère et camphrée ». On comprend alors mieux pourquoi, la provenance lointaine et un prix excessif aidant, la vogue de cette très ancienne drogue a diminué et la raison pour laquelle on lui a préféré la santonine. Mais on sait maintenant qu'il n'existe qu'une grossière relativité entre l'action de la poudre totale des capitules floraux d'*Artemisia maritima* L. et celle de la santonine, aussi était-il de toute nécessité de fixer le mieux possible les caractères d'un bon semen contra.

C'est à quoi nous nous sommes employé. Il fallait tout d'abord être en possession d'une méthode rapide, simple et exacte de dosage de la santonine. Les procédés ne manquent pas. Mais, après une étude critique de chacun d'eux, nous avons dû fixer notre choix et retenir le principe le plus réalisable. En possession d'un moyen d'investigation commode, nous avons étudié un grand nombre d'échantillons de semen-contra de diverses origines, puis nous avons recherché s'il n'y avait pas un parallélisme réel entre un semen-contra titré et la quantité correspondante de santonine, en utilisant les divers « réactifs biologiques » proposés pour l'étude des substances vermifuges.

Nous avons cru bon de rappeler tout d'abord, en un rapide historique, l'origine ancienne certaine de la drogue. Puis, chemin faisant, tant au cours de l'étude chimique que des essais pharmacodynamiques, nous avons été entraîné dans des voies connexes de notre sujet proprement dit : dosage de la santonine dans diverses préparations galéniques de semen-contra, étude de relations polarimétriques et acidimétriques particulières, recherche de la nature des composés acides et examen des eaux-mères de cristallisation. Problèmes sans doute p'us importants, mais dont la résolution demande encore beaucoup de temps et des moyens hors de nos actuelles possibilités.

L'exposé de notre travail se fera dans l'ordre suivant :

Première partie : Historique.

CHAPITRE I. — Le Semen-contra au cours des siècles.

CHAPITRE II. — Origine botanique.

Deuxième partie : Essais chimiques.

CHAPITRE I. — Composition chimique du Semen-
contra.

CHAPITRE II. — Essais qualitatifs.

CHAPITRE III. — Essais quantitatifs.

A. Etude critique des méthodes :

B. Recherches particulières :

1. Essais pondéraux.

2. Essais polarimétriques.

3. Essais acidimétriques.

CHAPITRE IV. — Applications.

A. Echantillons divers de Semen-
contra.

B. Préparations galéniques de
Semen-contra.

CHAPITRE V. — Etude des eaux-mères de cristal-
lisation.

Troisième partie : Essais pharmacodynamiques.

Conclusions.

Avant de développer ces différents chapitres, nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à tous ceux qui nous ont témoigné une si bienveillante attention.

Nous sommes heureux d'exprimer respectueusement tout d'abord à notre Maître, Monsieur le Professeur A. GORIS, qui voulut bien nous accueillir dans son laboratoire, l'expression de notre profonde et infinie reconnaissance. Pour ses précieux conseils, ses encouragements quotidiens, l'intérêt qu'il n'a jamais cessé de porter à notre travail et qui fut pour nous un incessant réconfort, nous le remercions bien sincèrement.

Nous avons le respectueux plaisir de remercier particulièrement Monsieur le Professeur Em. PERNOT et Monsieur le Professeur Agrégé M. MASCRÉ, d'avoir bien voulu nous faire l'honneur d'accepter de siéger dans le jury de notre thèse.

Nous exprimons également notre reconnaissance à MM. les Docteurs BOURCET et WEITZ, du Laboratoire de Matière Médicale, pour leur infinie complaisance.

Nous remercions aussi les maisons de droguerie ADRIAN, la COOPÉRATION PHARMACEUTIQUE FRANÇAISE, DARRASSE, DAUSSE, la PHARMACIE CENTRALE DE FRANCE, d'avoir bien voulu gracieusement nous remettre divers échantillons de drogues commerciales et différentes préparations, dans le but de leur analyse chimique.

Nous ne voudrions oublier M. MIÈGE, Directeur de la Station de sélection et d'Essais de semences du Maroc, pour l'aimable envoi qu'il sut nous faire, de plantes indigènes; qu'il en soit tout particulièrement remercié.

Nous avons contracté à l'égard de M. M.-M. JANOT, Assistant à la Faculté de Pharmacie, une dette toute particulière pour ses judicieux conseils et pour le temps précieux qu'il voulut nous donner et dépensa sans compter; qu'il veuille bien croire, ici, à notre affectueuse et amicale reconnaissance.

Enfin, nous remercions bien sincèrement notre excellent ami, R. POTTIER, dont les connaissances en langue allemande nous furent une aide précieuse tout le long de notre travail bibliographique.

PREMIÈRE PARTIE.

Historique.

CHAPITRE PREMIER.

Le Semen-contra au cours des siècles.

Le nom de « Semen-contra » n'est autre que l'abrégé de l'expression latine « Semen contra vermes » indiquant la propriété médicamenteuse spécifique de la drogue. Le langage populaire, jaloux des termes simples et faciles légués par la tradition, a conservé cette appellation et désigne encore couramment sous le nom de « graine aux vers » notre Semen-contra officinal. Les langues anglo-saxonnes ont hérité de même de la locution latine, les Anglais réservant au Semen contra le terme de « wormseed » et les Allemands celui de « wurmsamen ».

Ce nom de « graine » est ainsi demeuré immuable, bien que, dès la fin du XVII^e siècle, en 1695, Paul HERMANN DE LEYDE, reconnu que la drogue était formée, non de semences, mais de petits capitules floraux non épanouis.

Le Codex de 1818 insistait d'ailleurs déjà, sur cette confusion : *calyx nondium expansus, pro semine simplici mali habitus, dicitur Semen contra vermes aut Semen-contra off. summe anthelminticus*.

La drogue, ou tout au moins les diverses plantes qui la fournissent, semblent connues depuis l'Antiquité.

DIOSCORIDE (1), PLINIE (2) et plus tard GALIEN (3) ont décrit trois Absinthés et ont distingué de l'Absinthe vraie, l'Absinthe marine et une troisième espèce dite « Santonion » en grec et *Santonicum* en latin.

L'Absinthe marine « Ἀγινθιον θαλασσιον », en latin *Absinthium maritimum*, ainsi nommée car elle arrivait en Grèce et à Rome par la voie des mers, ou encore « Σερίφον » *Seriphium* en latin, croissait abondamment aux alentours du mont Taurus, en Cappadoce, ainsi qu'à Taphosiris, en Egypte et produisait, à maturité, de minuscules graines. Les initiés aux mystères d'Isis aimaient à se servir de cette plante plutôt que de branches d'olivier et, aux jours de leurs cérémonies, en portaient solennellement une tige à la main.

C'est à cette antique coutume religieuse qu'il faudrait attribuer, pour les uns (4), la dénomination de *Semen sanctum* donnée plus tard au semen-contra, dénomination que l'on retrouve dans certaines vieilles pharmacopées et dans les premiers livres de Matière médicale. Pour les autres (5) cette appellation serait plus récente et

(1) DIOSCORIDE. — Les six livres de la Matière médicale (Traduct. MARTIN MATHÉE). Lyon, Thibault Payan, 1559. Livre III, Chap. XXIII, p. 257.

(2) PLINIE. — *Historiæ Naturalis Libri XXXVII* (Traduct. E. LITTRÉ). Paris, J.-J. Dubrochet, édit., 1848-1850, 2 vol. in-4°, tome II, p. 232-233.

(3) GALIEN. — *De simplicium medicamentorum facultatibus*. Parisiis, 1645, in fol. Livre VI, Chap. I, p. 127-128.

(4) DRIVON. — Du Semen-contra et de ses principes immédiats. *Thèse dipl. Pharm.*, Montpellier, 1865.

(5) D^r GUILLAUD. — L'Absinthe de Saintonge ou Santonique. *Revue de Saintonge et d'Aunis*, 1905, 35, p. 154-171, 223-228.

aurait une autre origine : la Palestine ou « Terre Sainte » d'où la drogue arrivait alors directement.

La propriété vermifuge de l'Absinthe marine est déjà scrupuleusement mentionnée : « Seule, ou cuicte avec riz, y ajoutant un peu de miel, elle fait mourir toute la vermine des parties intérieures et les verds ronds. Elle lasche le ventre doucement. Cuicte avec quelque viande que ce soit, ou avec lentilles, elle fait les mêmes opérations » (1).

Les auteurs modernes semblent d'accord pour faire de cette plante une variété de *Artemisia maritima* L. (2).

L'autre Absinthe, dite « Santonion », « dont le nom provient du pays de Saintonge, en Gaule, où elle croit », est semblable au Sériphon. Elle est amère, moins chargée de graines, elle possède les mêmes propriétés.

Cette plante, dont DIOSCORIDE et PLINIE parlent comme d'un remède courant, fut introduite sur le marché romain dès les premiers temps de l'Empire, lors de la conquête des Gaules. Parmi les produits de la Gaule, connus et utilisés à Rome, l'herbe de Saintonge, *herba Santonica*, jouissait d'une grande réputation et était employée avec succès pour expulser les lombrics, seule ou associée à diverses autres substances telles que le miel, les figues sèches et la corne de cerf (3).

Ce Santonion, attribué d'abord à *Artemisia judaica* L. est maintenant exactement rapporté à *Artemisia gallica* Willd. (4).

Peu de temps après l'époque des Croisades, le semen-contra, tel que nous l'utilisons de nos jours, fait son apparition en Europe occidentale. Pour la première fois, les « semences » sont mentionnées en Occident, au XII^e

(1) DIOSCORIDE. — *Loc. cit.*

(2) MARIÉ. — Du Semen-contra. *Thèse dipl. Pharm.*, Paris. 1884.

TSCHIRCH. — Handbuch der Pharmakognosie Ch. Herm. Tauchnitz éd., Leipzig, 1917, Tome II, p. 1022.

(3) Dr. GUILLAUD. — *Loc. cit.*

(4) TSCHIRCH. — *Loc. cit.*

ou au XIII^e siècle dans Serapion Aggregator : *De Simplicibus ex plantis*. En outre, cet auteur décrit les plantes comme moins amères que l'Absinthe commune, très actives comme anthelminthiques et les considère comme identiques aux absinthies vermifuges de DIOSCORIDE, PLINE et GALIEN (1).

La drogue venait de l'Orient par les caravanes qui allaient faire à Alexandrie le commerce de la soie et qui s'en venaient de la contrée appelée Thinae ou Sinae ; de là est venu le nom de semen-Thinae, semen-Sinae, semen-zina, que l'on trouve chez les vieux auteurs et qu'on a traduit par sementine ou semencine (2). Cette dernière expression aurait d'ailleurs une autre origine, tirée du nom italien du semen-contra : Semenzinae, diminutif de semenza (semence), puisque l'on croyait encore, à cette époque, la drogue fournie par de petites graines (3).

Nous sommes vraisemblablement redevables aux Arabes de l'introduction du semen-contra dans notre thérapeutique. IBN EL BEITHAR (4), en effet, préconisait son emploi et décrivait une armoise vermifuge ou « Chih ».

Ses propriétés sont expérimentées par divers thérapeutes, et, vers 1450, SALADINUS mentionne le « Semen-sanctum » comme un remarquable vermifuge pour les enfants (5).

En 1469, une ordonnance de Charles le Téméraire autorise la vente de ce produit aux marchands épiciers de Bruges. Dès lors, son usage se répand rapidement et

(1) in TSCHIRCH. — *Loc. cit.*, p. 1022.

(2) DRIVON. — *Loc. cit.*

(3) PLANCHON et BRETIN. — Précis de Matière Médicale. Tome II, p. 1495. Maloine édit., Paris, 1928.

(4) IBN EL BEITHAR. — Traité des Simples. (Traduct. LECLERC), Paris, Imp. Nationale, 1877-1883, n^o 1372, p. 355-356.

(5) FLUCKIGER et HANBURY. — Histoire des drogues d'origine végétale (Traduct. J. L. DE LANESSAN), Paris, Doin éd.t., 1878, Tome II, p. 14-15.

RUELLIUS, DODONÆUS et BAUHIN, ainsi que de nombreux naturalistes du XVI^e siècle le mentionnent et insistent particulièrement sur ses propriétés anthelminthiques (1).

Au siècle suivant, les descriptions de la drogue se font plus précises, les relations deviennent plus nombreuses et différents auteurs commencent à préciser le pays d'origine.

En 1653, Jacques DALECHAMP (2) parle d'une graine appelée par les Arabes « Zina » et fournie par une sorte d'Absinthe qui « croist en grande abondance à l'entour de Bethléem ». Il situe ainsi sensiblement l'origine géographique sans toutefois spécifier catégoriquement : « Cette semence sent si mauvais qu'elle fait soulever le cœur estrangement et a un goust âcre, salé et amer. Elle est fort souveraine pour tuer les vers, en raison decquoy les marchands qui l'achettent et la vendent, l'appellent graine contre les vers ».

Quelque temps après, en 1694, POMET (3) se montre beaucoup plus explicite et s'étend avec détails sur le « semen contra vermes ». Il rappelle ses différentes appellations : Semen-sanctum, Semencine et aussi Barbotine (4).

La drogue que l'on vend en France au temps de POMET, croît en Perse et aux « confins de la Moscovie ». Les indigènes l'envoient annuellement par leurs caravanes à Alep, à Alexandrette et à Smyrne d'où on le tire « par les voyes d'Holande, d'Angleterre et de Marseille ». L'auteur,

(1) FLUCKIGER et HANBURY. — *Loc. cit.*

(2) DALECHAMP. — Histoire générale des plantes. (Traduct. J. DES MOULINS), Lyon, 1653, Tome I, p. 823.

(3) POMET. — Histoire générale des drogues. Paris, 1584, Livre 1, p. 2-3.

(4) Barbotine viendrait, pour quelques étymologistes, du mot latin « barbula » (pointe de fleur) ; pour d'autres, ce serait la transformation populaire du mot « arbotanum » qui a donné régulièrement « aurone » : arbotanum, arbotane, puis arbotine et enfin (b) arbotine. L'aurone ressemble en effet à la plante fournissant le semen-contra et a servi maintes fois à le falsifier.

parlant de la récolte, cite une relation assez suggestive de TAVERNIER (1) : « Pour ce qui est de la Semencine, on ne peut pas la recueillir comme on fait les autres graines ; c'est une herbe qui croît dans les prez et qu'il faut laisser mûrir, et le mal est que lors qu'elle approche de sa maturité, le vent en fait tomber une grande partie entre les herbes où elle se perd ; c'est ce qui la rend chère. Comme on n'ose la toucher de la main, parce qu'elle en serait plus tost gastée et que, mesme quand on en fait la monstre, on la prend dans une écuelle, lorsqu'on veut recueillir ce qui est demeuré de reste dans l'épy, voici de quelle adresse on se sert : ils ont deux paniers à anses et en marchant dans ces prez, ils font aller un des paniers de la droite à la gauche, et l'autre de la gauche à la droite, comme s'ils fauchoient l'herbe, laquelle toutefois ils ne prennent que par le haut, c'est-à-dire par l'épy et toute la graine tombe ainsi dans ces paniers. »

Ensuite, l'auteur recommande de choisir le semen-contra « bien nourry, verdâtre, d'une bonne odeur », de s'assurer de sa netteté et de l'absence de corps étrangers et particulièrement de la semence « d'Auronne laquelle on luy substitue assez souvent ».

Enfin, POMET est le premier à signaler le semen-contra enrobé de sucre, à cause de la profonde amertume et qu'il appelle « Barbonite ou semen-contra en dragées ».

Ainsi qu'il a été dit au commencement du chapitre, un an plus tard, en 1695, Paul HERMANN (2) de Leyde montre que la drogue n'est pas formée de graines, mais de capitules floraux non épanouis, ce qui n'empêche pas certains pharmacologues de l'inscrire par la suite dans leurs ouvrages sous le nom de « graine ».

(1) TAVERNIER. — Les six voyages de Jean-Baptiste TAVERNIER, Ecuyer, Baron d'Aubonne, qu'il a fait en Turquie, en Perse et aux Indes. Paris, Gervais Clouzier et Claude Barbier, édit., 1677, Tome II, p. 420-421.

(2) in TSCHIRCH. — *Loc. cit.*

Dès lors, l'usage de cette drogue devient de plus en plus populaire.

La Pharmacopée de MOYSE CHARAS (1753) (1) et celle de Nicolas LÉMERÏ (1763) (2) la mentionnent et l'associent dans des formules d'espèces vermifuges. CHOMEL (3), en 1761, préconise également son association « dans les infusions purgatives, quand on soupçonne dans l'estomac des matières glaireuses qui empêchent l'effet des purgatifs », mais sa vertu « spécifique » reste : elle est toujours de « faire mourir les vers ».

Les Codex de 1818, 1837 ainsi que les pharmacopées étrangères l'inscrivent dans leurs pages officielles, pour ne plus jamais l'en effacer. Elle figure aux Codex de 1866, 1884 et 1908, ainsi que dans ceux de différents pays.

En 1830, KAHLER (4), pharmacien à Dusseldorf, prépare, à partir de l'extrait éthéré de semen-contra, un principe cristallisé dont il remarque l'altération à la lumière. A la même époque, Auguste ALMS (5), étudiant en pharmacie, à Penzlin, dans le duché de Mecklembourg, découvre de son côté, — sans avoir connaissance de la découverte de KAHLER — le même corps cristallisé. Il le considère déjà, comme le principe actif du semen contra et lui donne le nom de « Santonine », en souvenir du Santonion des Anciens.

La santonine est alors préparée industriellement par MERCK (6) dès 1833 et son usage thérapeutique consacré

(1) MOYSE CHARAS. — Pharmacopée royale galénique et chymique. Lyon, Bruyset, édit., 1753, T. I, p. 213-214.

(2) Nicolas LÉMERÏ. — Pharmacopée universelle. 5^e édit., Paris, 1763, T. I, p. 324-325.

(3) CHOMEL. — Abrégé de l'histoire des plantes. Paris, Nyon, édit., 1761 T. II, p. 118-119.

(4) KAHLER. — Ueber einen neuen Stoff im Semen Cinae. *Arch. des Apotheker Vereins*, 1830, 34, p. 318-319.

(5) ALMS. — Ueber einen neuen Stoff im levantischen Wurmsamen. *Arch. des Apotheker Vereins*, 1830, 34, p. 319-320.

(6) Extrait d'une lettre de M. MERCK de Darmstadt à M. ROBIQUET sur la Santonine. *Journ. Pharm.*, 1834, 20, p. 44-46.

en 1838 par la thèse du Docteur JULIUS MAYER, l'auteur célèbre de la loi de l'énergie et de la loi mécanique de la chaleur. L'étude chimique du nouveau corps est entreprise aussitôt pour se poursuivre jusqu'à notre époque.

Dès lors, la majeure partie du semen contra sert à l'extraction de la santonine dont l'usage paraît détrôner celui de la drogue totale.

Le Santonion de DIOSCORIDE, PLINE et GALIEN avait ainsi donné son nom au principe cristallisé de KÄHLER et d'ALMS, quoique l'usage de cette plante, au cours des siècles, se soit limité à son pays d'origine. « L'Absinthe de Saintonge » ne retrouva en effet jamais sa réputation d'autan que lui avaient faite les Romains, mais toutefois son emploi local s'est toujours maintenu.

Bernard PALISSY qui, en 1544, voyageait en Saintonge, décrit, dans ses Discours admirables (1) « l'absinthe appelée Xaintonnique, à cause du pays de Xaintonge ». « La dite herbe a telle vertu que, quand on la fait bouillir, et, en prenant de sa décoction, on en destrempe de la farine pour en faire des bignets fricassés en sein de porc ou en beurre et que l'on mange des dits bignets, ils chassent et mettent hors tous les vers qui sont dans le corps, tant des hommes que des enfans.

« Auparavant que j'eusse la connoissance de la dite herbe, les vers m'ont fait mourir six enfans, comme nous l'avons conneu, tant pour les avoir fait ouvrir que parce qu'ils en rendoyent souvent par la bouche, et, quand ils étaient prests de la mort, les vers sortoyent par les naseaux. »

Au début du siècle suivant, en 1601, le barde local, André MAGE DE FIEFMELIN (2), en chantant les vertus

(1) FILLON (B). — Les œuvres de Maître Bernard PALISSY. Nouvelle édition revue par L. AUDIAT. Niort, 1888, L. Clouzot, Libraire. T. II, p. 131.

(2) Œuvres du sieur de FIEFMELIN. Poitiers, 1601. *Le Saunier*, fol. n° 50.

du pays saintongeais, n'oublie pas de poétiser la Santonique :

« La Sanctonique y vient ainsy qu'ailleurs l'absynthe,
« Propre contre les vers beüe en bouillon esprainte. »

Celle-ci se trouve toujours dans la région maritime de Saintonge, en bordure des marais salants et des parcs à huîtres, tant de la Basse-Seudre, de Brouage et de l'île d'Oléron, que de l'embouchure de la Charente et de la Basse-Sèvre. Toute la population saintongaise des côtes la connaît sous le nom de « Santénique » et s'en sert couramment comme vermifuge. C'est une plante très vivace que les indigènes cueillent en tout temps, selon leurs besoins. On en fait néanmoins provision ; on la coupe en feuilles, en mai ou en juin, bien avant la floraison qui n'a lieu qu'en septembre, on la fait sécher lentement à l'ombre et on la rassemble en paquets.

Son mode d'emploi n'a guère changé depuis Bernard PALISSY. La préparation préférée sur nos côtes est, paraît-il, l'introduction de la plante en nature dans une petite omelette, qui représenterait assez bien les « bignets » de nos pères. Mais on emploie beaucoup également l'infusion aqueuse.

Avant la guerre (1914-1918), les marchands de poissons portaient à leur clientèle des petits paquets de plante sèche et la vendaient dans les campagnes de Saintonge et d'ailleurs. A l'heure actuelle, tous les ans vers la fin de juillet, début d'août, des marchands spécialisés parcourent la région et vendent ces petits paquets aux indigènes des villes comme des campagnes et même aux pharmaciens.

Cette même plante, dont on fait un *Artemisia gallica* Willd, croît également en Provence et sur les côtes méditerranéennes de France et du nord de l'Italie. Elle sert localement aux mêmes usages.

Si cet *Artemisia* connut l'apogée de sa renommée au temps de l'Empire romain, s'il jouit encore d'une cer-

taine faveur dans son pays d'origine, les différentes Pharmacopées l'ont toujours ignoré. Peut-être, malgré les avis divers, l'absence de santonine en est-elle la principale cause.

Notre drogue officinale est le « Semèn-contrà d'Alep », fourni par *Artemisia maritima* L. var. *pauciflora* Ledeb. Le nom de semen-contrà d'Alep, comme ceux de semen-contrà du Levant ou d'Alexandrie, rappelle uniquement la route commerciale ancienne. Plus tard la drogue nous est venue et vient encore de Russie.

Avant 1914, le port de Hambourg en était le grand centre commercial. La plante croît dans le Turkestan russe et son territoire de végétation est assez limité sur la rive gauche du Syr-Daria ; sur la rive droite, par contre, il a une grande extension et occupe les rivages ainsi que les plaines situées entre les grandes et petites rivières, jusqu'à l'Altaï (1).

Avant la révolution, le droit exclusif de la récolte était affermé par le Gouvernement impérial. La plus forte proportion de santonine se trouve dans les fleurs qui viennent de s'ouvrir, mais, comme la floraison s'accomplit très rapidement, il est nécessaire d'effectuer la récolte, qui a généralement lieu à la fin d'août, dans l'espace de deux semaines.

Une grande partie des armoises, comme de toutes les autres plantes sauvages, est recueillie chaque année comme moyen de chauffage par les habitants de ces steppes dépourvues d'arbres. Si la plante qui fournit le semen-contrà n'est pas encore disparue, on le doit au fait qu'elle est vivace et que la maturité d'une partie des pieds est assez avancée pour permettre à la plante de se ressemer d'elle-même, avant la récolte. Les nombreux troupeaux de moutons qui paissent dans la région en détruisent aussi beaucoup.

(1) Die Santonin Gewinnung in Turkestan. *Pharm. Zeit.*, 1912, 57, p. 778.

La majeure partie -- c'est-à-dire les 9/10 du semen-contra — servent à la fabrication de la santonine, au cours de laquelle on obtenait jadis l'essence de semen-contra comme produit de déchet. Les fabriques ayant supprimé depuis un certain temps la préparation de l'huile essentielle, le prix de la santonine atteignit un taux excessif. A cela vient peut-être s'ajouter le fait que l'élément principal de l'essence de semen-contra qui est le cinéol ou eucalyptol, peut s'obtenir à très bas prix.

Pendant longtemps la santonine fut extraite à Hambourg, mais pour économiser le transport de 98 p. 100 de matières végétales sans valeur appréciable, on fonda, en 1883, une fabrique de santonine à Orenbourg, puis l'année suivante des fabriques se créèrent dans les champs mêmes d'exploitation, telle l'usine de Tchemkend, la plus importante (1).

La production annuelle d'avant-guerre était d'environ 25 tonnes de santonine exigeant deux millions et demi de kilos de semen-contra.

A la suite de la guerre et de la révolution russe, les échanges commerciaux furent suspendus et la drogue véritable cessa de nous parvenir. Actuellement, le Gouvernement des Soviets en a repris l'exportation — en moindre quantité toutefois — surtout par Londres et un peu par Hambourg. La santonine est extraite également de nouveau, mais en moins grandes quantités qu'avant 1914.

Maintenant, le semen-contra voit diminuer la faveur dont il jouissait autrefois, au profit de son principe actif la santonine ; celle-ci, de l'avis de la plupart des praticiens, est plus facile à administrer sous des formes différentes : paquets, pastilles de chocolat, tablettes, que la drogue totale en infusion ou en décoction à cause de sa grande amertume et de son odeur désagréable. Sous forme de poudre, il en faut une trop grande quantité, et les diffé-

(1) JUNGBLEICH. — Sur la production de la santonine. *Journ. Pharm. Chim.*, 1891, 5, p. 251-253.

rentes préparations galéniques, teinture ou extrait, sont très peu employées.

Il est peut-être excessif de délaisser cet usage séculaire, car de l'avis unanime des médecins, les résultats obtenus par l'emploi de la drogue totale et ceux obtenus avec la santonine ne sont pas parallèles.

Cependant si, pour la valeur thérapeutique d'un semen-contrà on se base sur la quantité de santonine qu'il renferme, il n'est pas étonnant que depuis quelques années la fréquence de son usage se soit ralentie. En effet, depuis 1914 et pendant toute la période de la crise commerciale russe, il a été livré dans le commerce de la droguerie de nombreux échantillons de semen-contrà totalement dépourvus de santonine.

Déjà en 1913, D. BACH (1) signalait un lot important de semen-contrà, présenté au commerce de la droguerie française, venant directement de Hambourg, sans avoir d'autres précisions sur son origine. La drogue examinée chimiquement ne contenait pas de santonine.

Plus récemment, en 1923, FAVREL (2) signalait que sur quatre échantillons de semen-contrà examinés par lui, fournis par d'honorables maisons de droguerie, trois ne contenaient pas de santonine, tandis que le quatrième n'en contenait que le dixième de la dose minima que l'on doit trouver normalement dans le semen-contrà d'Alep.

En 1925, EDER et SCHNEITER (3), au cours de leurs travaux sur les essais chimiques de la drogue, signalaient à leur tour que depuis quelques années, il arrivait sur le marché du semen-contrà tout-à-fait dépourvu de santonine

(1) BACH. — Sur un faux semen-contrà. *Bull. Sc. Pharm.*, 1913, **20**, p. 344-345.

(2) FAVREL. — Dosage de la santonine dans le semen-contrà par les méthodes : pondérale, volumétrique et polarimétrique. *Bull. Sc. Pharm.*, 1913, **30**, p. 449-453.

(3) EDER et SCHNEITER. — Bestimmung des Santonins in Flores Cinae. *Journ. suisse de Pharm.*, 1925, **63**, p. p. 405-409, 421-425, 433-439, 453-453.

et qu'il était même difficile de se procurer une drogue qui en contienne. Ces auteurs ont trouvé que, pour cinq échantillons récents, de différentes provenances, non indiquées, un seul contenait de la santonine.

A l'heure actuelle, où les relations commerciales avec la Russie sont reprises, les semen-contra suspects tendraient à disparaître des marchés.

La plupart des échantillons qui nous ont été fournis par les maisons françaises de droguerie, en vue de leur étude chimique, contenaient bien de la santonine. Trois ou quatre cependant — d'ailleurs non garantis — en étaient dépourvus ou n'en renfermaient pas une dose suffisante.

Il est à souhaiter que désormais toutes ces fausses drogues disparaissent complètement du commerce au profit du semen-contra authentique. Seul un titre officiel exigé en santonine serait le plus sûr garant : de là découle tout naturellement l'obligation d'un essai chimique quantitatif de la drogue.

CHAPITRE II.

Histoire botanique.

L'histoire botanique du *semen-contra*, assez complexe, tend à prouver que son origine n'est pas unique, et, notre but n'étant pas d'entreprendre ici une étude approfondie de cette question, nous conseillons de consulter MARIÉ sur ce sujet (1).

LINNÉ nommait la plante *Artemisia Contra*. Le Codex de 1818 attribue la drogue à *Artemisia Contra* et à *Artemisia judaica* L. Après diverses opinions, BERG a créé une nouvelle espèce, *Artemisia Cina* et c'est à elle que le Codex de 1884 attribue l'origine du *semen-contra*.

Le Codex de 1908 le rapporte à *Artemisia maritima* L., var. *pauciflora* Ledebour ou *Semen contra* d'Alep, seul produit officinal.

Les Pharmacopées officielles des différents pays attribuent à la drogue, actuellement de même provenance géographique, des dénominations botaniques variables, ainsi que le montre le tableau suivant.

Ces drogues officinales furent souvent falsifiées. D'abord avec des fleurs de plusieurs Armoises indigènes, plus ou moins propres à les remplacer, telles probablement les fleurs de Santonique (*Artemisia gallica* Willd.) dont nous avons longuement parlé.

(1) MARIÉ. — *Loc. cit.*

D'après M. CROUY (1), en 1778, COSTE et WILLEMET ont signalé que depuis longtemps « la semence de Tanaisie se vend dans les pharmacies de Lorraine pour le semen-contrà, et que plus de la moitié des succès vermifuges constatés dans cette province et attribués au semen-contrà ne sont dus qu'à la Tanaisie ».

Les dénominations botaniques du Semen-contrà dans les différentes Pharmacopées.

Pharmacopée	Edition	Année	Dénominations botaniques.
anglaise	5 ^e	1914	<i>Artemisia maritima</i> var. <i>Stechmanniana</i> Besser.
allemande	6 ^e	1926	<i>Artemisia Cina</i> Berg.
américaine	10 ^e	1926	<i>Artemisia pauciflora</i> (Ledebour), Weber.
autrichienne	8 ^e	1906	<i>Artemisia Cina</i> Berg.
belge	3 ^e	1906	<i>Artemisia maritima</i> , L.
danoise		1907	<i>Artemisia pauciflora</i> Weber.
espagnole	7 ^e	1915	<i>Artemisia Cina</i> Berg.
française		1908 et Supplm.	<i>Artemisia pauciflora</i> Weber.
hollandaise	5 ^e	1926	<i>Artemisia maritima</i> L. var. <i>pauciflora</i> Ledebour.
			<i>Artemisia Cina</i> Berg.
			<i>Artemisia maritima</i> L. var. <i>Stechmanniana</i> Besser.
italienne	4 ^e	1920	<i>Artemisia maritima</i> L. var. <i>pauciflora</i> Weber.
			<i>Artemisia contra</i> Wahl.
			...et autres espèces.
japonaise	4 ^e	1922	<i>Artemisia Cina</i> Berg.
norvégienne	4 ^e	1913	<i>Artemisia Cina</i> Berg.
portugaise		1876	<i>Artemisia pauciflora</i> , <i>Stechmanniana</i> .
			<i>Artemisia Cina</i> Berg.
roumaine	4 ^e	1926	<i>Artemisia maritima</i> L. var. <i>pauciflora</i> Ledebour.
			<i>Artemisia contra</i> Wahl.
suédoise	10 ^e	1925	<i>Artemisia Cina</i> Willkomm.
suisse	4 ^e	1907	<i>Artemisia Cina</i> Berg.

(1) CROUY. — Etude botanique, chimique et pharmacodynamique de la Tanaisie commune. *Thèse Doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1928, p. 13.

A la suite de la dernière guerre, comme après 1870, des semen-contras suspects, dont nous avons parlé précédemment, furent introduits dans le commerce. En 1870, notamment, le semen-contras étant devenu très rare et d'un prix très-élevé, on l'a remplacé par les fleurs de quelques Armoises indigènes et surtout celle de l'Aurone des champs (*Artemisia campestris* L.) ou de la grande Absinthe (*Artemisia Absinthium* L.).

Une autre falsification, connue depuis longtemps, est le semen-contras dit de Barbarie ou semen-contras africain, formé par les capitules de *Artemisia Herba-alba* Asso, qui pousse dans le sud de l'Algérie et du Maroc. Cette drogue, riche en essence, est totalement dépourvue de santonine.

Comme on peut s'en rendre compte, la valeur marchande d'un semen-contras est actuellement proportionnelle à la quantité de santonine que celui-ci renferme. Si beaucoup de produits, suspects par leur absence de santonine, sont à rejeter, certains *Artemisia* mexicains et un autre originaire du Thibet sont riches en ce principe actif. Ils ne pourraient sans doute pas faire concurrence à la drogue elle-même, mais servir comme source d'extraction de la santonine. Au cours du chapitre des essais chimiques, nous signalerons ces plantes qui pourront peut être, dans l'avenir, être la base d'une exploitation industrielle considérable.

DEUXIÈME PARTIE.

Essais chimiques.

CHAPITRE PREMIER.

Composition chimique du Semen-contr.

Les premiers essais analytiques effectués sur le semen-contr., antérieurs à la découverte de la santonine, furent ceux de LÉMERY (1), TROMMSDORFF (2), BOUILLON-LAGRANGE (3) et WACKENRODER (4).

En 1865, DRIVON (5) donne une analyse complète du semen-contr. d'Alep :

(1) LÉMERY. — Dictionnaire universel des drogues simples. Paris, d'Houry édit., 1760. p. 695.

(2) J. B. TROMMSDORFF. — Chemische Analyse des sogenannten Wurmsamens oder Zitwersamens. *N. Journ. der Pharm.*, 1919, 3, I, p. 309-389.

(3) BOUILLON-LAGRANGE. — Sur l'emploi en médecine de l'huile extraite du semen contra. *Journ. Pharm.*, 1821, 7, p. 542-548.

(4) WACKENRODER. — De anthelminticis. Göttingæ, 1826.

(5) DRIVON. — *Loc. cit.*

Eau	92,80
Huile essentielle.....	12,20
Matière gommeuse	44,00
— extractive amère.....	231,00
— résineuse.....	130,00
Matières grasses, cire, chlorophylle	29,00
Santonine.....	14,00
Fibre végétale ...	390,00
Acide malique (à l'état de malate soluble) ..	0,80
Matières inorganiques	52,50
Acide acétique et pertes.....	3,70
Total	1000,00

A l'heure actuelle, où la plupart de ces produits plus ou moins définis ne sont pas identifiés chimiquement, AUFRECHT (1) attribue au semen-contra d'Alep, comme constituants fondamentaux, l'analyse étant effectuée sur 100 g. de drogue sèche :

Huile essentielle.....	0,84
Eau	9,70
Résines (chlorophylle comprise).....	12,16
Santonine (dosée par la méthode de KATZ) ..	1,60
Lécithine	0,37
Bétaïne.....	0,42
Corps précipitables par l'alcool (gommes, mucilages, mat. pectiques)	11,58
Corps réduisant la liqueur de Fehling.....	4,75
Acides libres (exprimés en acide malique) ..	1,20
Divers composés azotés non dosables	10,22
Cellulose.....	35,72
Cendres.....	8,44
Total	100,00

Les cendres sont composées de :

Potassium (K ² O)	11,75	Phosphates (P ² O ³)	36,44
Sodium (Na ² O).....	4,36	Sulfates (SO ³).....	11,77
Calcium (CaO)	8,30	Chlorures (Cl).....	5,07
Magnésium (MgO).....	1,75	Silice (SiO ²).....	20,18
Oxyde de fer (Fe ² O ³).....	0,38		

(1) AUFRECHT. — Beitrag zur Kenntnis der Zusammensetzung von Wurmsamen. *Pharm. Zeit.*, 1923, 68, p. 898.

La présence de la bétaine dans le semen-contra avait été également signalée par JAHNS (1), à côté d'une petite quantité de choline. Ces deux corps existeraient, pour ce dernier auteur, dans la proportion de 0,50 p. 100 pour la bétaine et 0,10 p. 100 pour la choline.

En outre, MERCK (2) mentionne la présence d'un autre constituant ne figurant pas parmi ceux dosés par AUFRECHT, l'Artémisine, qu'il a isolé et étudié.

Trois de ces constituants méritent plus particulièrement de retenir l'attention :

L'Huile essentielle ;

La Santonine ;

L'Artémisine.

Huile essentielle de Semen-contra.

Elle s'obtient facilement par entraînement à la vapeur d'eau. C'est un liquide jaune, possédant l'odeur camphrée du cinéol, avec une arrière-odeur désagréable, spéciale aux capitules.

A 15°, sa densité est comprise entre 0,915 et 0,940. Elle est active sur la lumière polarisée ; elle est lévogyre et son pouvoir rotatoire spécifique varie de $-1^{\circ}50'$ à -7° .

Elle est soluble dans deux ou trois volumes d'alcool à 70°.

Sa composition chimique fut étudiée maintes fois avec des résultats discordants ; mais, actuellement, on est

(1) JAHNS. — Vorkommen von Betain und Cholin in Wurmssamen. *Ber. der D. chem. Ges.*, 1893, 26, p. 1493-1476.

(2) MERCK. — Ueber Artemisin, einen Begleiter des Santonins. MERCK, Darmstadt. *Ber. über das Jahr 1894*. p. 3-6.

d'accord pour lui assigner, comme constituants principaux :

Du cinéol (1), $C^{10}H^{18}O$, (isomère du bornéol), élément principal de l'essence.

A côté de celui-ci, on trouve dans les éléments de l'essence dont le point d'ébullition est le plus bas :

de l' α -pinène inactif ;

dans les éléments moyens.

du terpinène ;

dans les fractions supérieures.

de l' α -terpinéol gauche (2).

Enfin, il a été décelé également (3), dans la fraction alcoolique, outre le α terpinéol, un terpinénol α ou β (P.E. 208-218°) et dans les éléments à point d'ébullition plus élevé, de 230 à 260° un sesquiterpène bouillant vers 255° et vraisemblablement aussi un alcool sesquiterpénique solide.

Santonine.

De nombreux travaux mettant en évidence, dans la molécule de la santonine, un noyau naphthalénique, deux radicaux méthyle, un radical propyle, une fonction cétone et une fonction lactone, ont permis d'établir sa formule de constitution (4) :

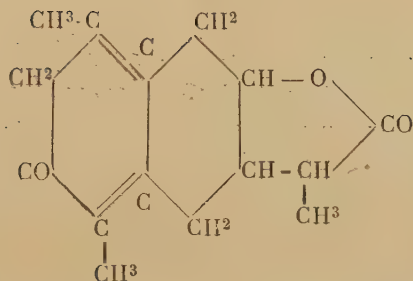
(1) WALLACH et BRASS. — Ueber das Oleum Cynæ ; ein Beitrag zur Kenntnis der Terpene. *Liebig's Ann. der Chem.*, 1884, **225**, p. 291-314.

HELL et STURKE. — Ueber das Wurmsamenöl. *Ber. der D. Ges.*, 1884, **17**, p. 1970-1974.

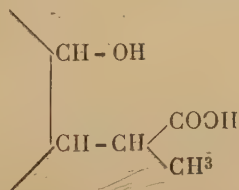
(2) SCHINDELMEISER. Das Oel der Artemisia Cina. *Apoth. Zeit.*, 1907, **22**, p. 876-877.

(3) Bericht von SCHIMMEL. — Zittwersamenöl. Avril 1908, p. 122-123,

(4) ANGELI. — *Atti R. Acc. Lincei.*, 1924, **32**, p. 10.



Cette formule (N. B.) fait ainsi de la santonine la lactone ou anhydride interne d'un monoacide, l'acide santoninique, qui en dérive par hydratation :



La santonine cristallise anhydre, en prismes rhomboïdaux droits, en tables ou lamelles aplaties. Sèche, humide ou en solution, exposée à la lumière, elle se colore en jaune.

Au bloc de Maquenne, son point de fusion est de 170°. Mais celui-ci peut être un peu plus élevé, comme l'indiquent certaines Pharmacopées : Etats-Unis, 169-171° ; Roumanie, 170-174° ; Suisse, 170-174°.

Toutes les autres Pharmacopées donnent 170° comme point de fusion.

Peu soluble dans l'eau, ses meilleurs solvants sont le chloroforme, l'éther, l'alcool et le benzène. Elle est également soluble dans l'essence de térébenthine, l'acétone,

(N. B.). — Cette formule, que l'on croyait définitive, est encore présentement discutée en ce qui concerne la position relative des radicaux selon les travaux en cours de : RUZICKA et EINCENBERGER. — Die Konstitution des Santonins. *Helv. Chim. Acta*, oct. 1930, **13**, p. 1117 à 1124.

les huiles grasses et l'acide acétique, mais elle est pratiquement insoluble dans l'éther de pétrole.

Elle se dissout facilement dans les solutions de soude, de potasse, de baryte et de chaux, en fournissant des sels correspondant à l'acide santoninique. Les santoninates, traités par un acide, régénèrent la santonine, l'acide santoninique ne s'obtenant pas à l'état libre. La santonine est insoluble dans les solutions ammoniacales.

La santonine est fortement lévogyre. A 20° et en solution dans l'alcool à 90°, son pouvoir rotatoire spécifique est de — 171°,6.

Renfermant dans sa molécule une fonction cétone sur le noyau naphthalénique, elle donne une monoxime avec l'hydroxylamine et une monohydrazone avec la phénylhydrazine.

La santonine fournit plusieurs réactions colorées, intéressantes pour son identification.

Sa solution alcoolique, additionnée d'un peu de soude ou de potasse, se colore en rouge carmin, passant en quelques minutes au jaune orange.

L'addition de 1 cm³ d'acide sulfurique concentré à un égal volume d'une solution aqueuse de santonine ne donne aucune coloration. L'addition au mélange chaud, d'une goutte d'une solution étendue de perchlorure de fer, fait apparaître aussitôt une coloration violet-rouge.

La solution d'un cristal de santonine dans quelques gouttes d'alcool, additionnée de deux gouttes d'une solution alcoolique incolore de furfurol à 2 p. 100, puis de 2 cm³ d'acide sulfurique concentré, chauffée au bain-marie, prend immédiatement une coloration rouge pourpre devenant bleu-violet, puis bleu-sombre et enfin noire après quelques minutes.

La santonine est inscrite dans toutes les Pharmacopées.

Artémisine.

L'artémisine fut découverte en 1894 par MERCK (1), dans les résidus de fabrication de la santonine et dans les dernières eaux-mères de cristallisation.

Ce corps peut être facilement séparé de la santonine, grâce à la combinaison cristalline qu'il contracte avec le chloroforme. A 80°, l'artémisine chloroformique perd tout son chloroforme, et, si l'on fait cristalliser dans l'alcool fort, on obtient la substance chimiquement pure : poudre cristalline, très blanche.

D'après divers travaux, l'artémisine ne diffère de la santonine que par un atome d'oxygène et est considérée comme de l'oxysantonine (2).

Son point de fusion, nettement plus élevé, est de 200°.

Elle est notablement plus soluble dans l'eau et l'alcool que la santonine. Elle est également lévogyre et son pouvoir rotatoire spécifique est de $-84^{\circ},3$, en solution dans l'alcool à 99,2 p. 100.

Sous l'influence des rayons solaires, l'artémisine se colore lentement en jaune, mais avec beaucoup moins d'intensité et de rapidité que la santonine.

Ses réactions colorées sont, de même, différentes.

Traitée par une solution aqueuse de soude caustique, elle se dissout en donnant une magnifique teinte rouge-carmin qui disparaît complètement au bout d'une minute pour ne plus reparaitre, même si l'on porte le liquide à l'ébullition.

Si l'on répète la même expérience avec la santonine, le liquide reste incolore. Pour obtenir la coloration rouge-

(1) MERCK (E.). — *Loc. cit.*

(2) BERTHOLO. — Sur la constitution chimique de l'Artémisine. *Atti R. Acad. Lincei*, 1923, 32, p. 618-622.

carmin, il suffit de chauffer la santonine avec une solution *alcoolique* de soude ou de potasse.

L'addition de 1 cm³ d'acide sulfurique concentré à un égal volume d'une solution aqueuse d'artémisine ne donne pas de coloration. L'addition au mélange chaud d'une goutte de solution étendue de perchlorure de fer donne un léger trouble et fait apparaître une coloration jaune-brun intense.

La santonine, dans les mêmes conditions, donne, nous l'avons vu, une coloration violette.

CHAPITRE II.

Essais qualitatifs.

La valeur commerciale d'un semen-contrà, — mise à part toute valeur thérapeutique, — étant proportionnelle à la quantité de santonine que celui-ci renferme, les essais qualitatifs ne seront qu'un criterium insuffisant, susceptibles toutefois d'être tentés avant d'entreprendre un dosage, jugé de cette façon utile ou inutile. De même, si l'action thérapeutique est mesurée d'après la quantité de santonine contenue, tout essai qualitatif reste insuffisant et peut renseigner, au plus, sur la nécessité d'un dosage ultérieur.

Malheureusement ces essais ne sont pas absolus et ne permettent pas, dans de nombreux cas, d'affirmer la présence ou l'absence de la santonine dans des échantillons de semen-contrà de différentes origines.

Plusieurs auteurs ont essayé de mettre en évidence la santonine contenue dans une poudre de semen-contrà en se basant, soit sur des réactions chimiques colorées, soit sur la sublimation. D'autres, abandonnant tout caractère chimique ou physique, se sont appliqués à la recherche de caractères micrographiques dans des coupes longitudinales du capitule floral.

A. — Caractère chimique.

Action de la potasse alcoolique sur la poudre de semen- contra.

Cette réaction, basée sur la coloration rouge que donne la santonine dans les mêmes conditions, fut effectuée par HEYL et TUNMANN (1), par EDER et SCHNEITER (2) et par ROSENTHALER (3).

La poudre d'un semen-contra à santonine, ainsi traitée, devrait se colorer en jaune-rougeâtre.

HEYL et TUNMANN n'ont pas trouvé de différence de coloration entre un bon et un mauvais semen-contra. Les autres auteurs ont constaté que la poudre d'une drogue contenant de la santonine se colore en jaune-rougeâtre alors qu'une poudre n'en renfermant pas prend une coloration jaune-verdâtre.

Nous-même, reprenant ces mêmes essais, avons également constaté une coloration jaune-rougeâtre chez une drogue à santonine, coloration qui s'accroît d'ailleurs sensiblement si l'on a soin de chauffer légèrement. Une drogue dépourvue de santonine ne donnait pas effectivement, une teinte rougeâtre, mais bien une teinte jaune-verdâtre. L'intensité de la coloration ne semble pas proportionnelle à la quantité de santonine contenue, car dans un premier essai, avec une drogue titrant 1 g., 30 p. 100, nous avons une teinte jaune-rougeâtre beaucoup plus accentuée que lors d'un second essai, chez une très bonne drogue titrant 2 g., 45 p. 100.

(1) HEYL et TUNMANN. — Santoninfreie Flores Cinnae. *Apoth. Zeit.*, 1913, 28, p. 248-250.

(2) EDER et SCHNEITER. — *Loc. cit.*

(3) ROSENTHALER. — Identification des drogues par voie chimique. *Pharm. Acta. Helv.*, Zurich, 1926, 1, p. 72-79.

La coloration est d'ailleurs fugace. La teinte rougeâtre s'atténue peu à peu pour faire place à une coloration jaune-brunâtre.

Cet essai, on le voit, n'a donc rien d'absolu, la coloration étant irrégulière et manquant de netteté.

B. — Sublimation.

La sublimation s'opère directement à partir de la drogue, en chauffant avec précaution. Cette méthode a été utilisée particulièrement par VIEHÖEVER et CAPEN (1), VAN ITALLIE (2), EDER et SCHNEITER (3). Mais, comme précédemment, les résultats sont encore insuffisants et ne permettent aucunement de conclure.

VIEHÖEVER et CAPEN, recherchant la présence de la santonine dans 56 espèces américaines d'*Artemisia*, ont utilisé précisément, comme méthode d'exploration, la sublimation. A 150-170°, ils ont obtenu des sublimateurs de petites gouttes huileuses dans lesquelles se formaient, par repos ou par imprégnation à l'éther, des cristaux de formes variables : aiguilles, tablettes, prismes. Les auteurs ont essayé ensuite, autant que cela leur était possible, d'identifier ces cristaux avec la santonine, soit par le point de fusion, soit par la réaction colorée au furfural.

Ils ont alors remarqué que l'absence de cette dernière réaction n'était pas une indication certaine de l'absence de santonine et, pour de nombreuses drogues, ils se sont trouvés dans l'impossibilité de conclure.

Il ne suffit pas d'obtenir, directement à partir de la drogue, des sublimateurs cristallins ou cristallisables, mais

(1) VIEHÖEVER (A.) et CAPEN (R. G.). — New sources of santonin. *Journ. Amer. Chem. Soc.*, 1923, 45, p. 1941-1944.

(2) VAN ITALLIE (L.). — Onderzoek van Flores Cinae. *Pharm. Weekblad*, 1923, 60, p. 1250-1951.

(3) EDER et SCHNEITER. — *Loc. cit.*

il faut encore identifier nettement les cristaux formés avec la santonine.

VAN ITALLIE se montre plus catégorique. Ayant obtenu également des sublimats cristallisés, il dit avoir identifié ceux-ci avec la santonine.

EDER et SCHNEITER ont, de même, essayé la sublimation pour déceler la santonine, mais ils opèrent sous la pression de 25 mm. de mercure, dans un appareil spécial. Ils ont obtenu ainsi à 110-115°, toujours directement à partir de la drogue, des sublimats composés uniquement de petites gouttes de résines et de graisses. Il n'ont pu déceler aucun cristal.

Devant ces essais discordants, la sublimation n'offre pas des résultats assez constants pour pouvoir être utilisée comme procédé rapide d'essai qualitatif. L'obtention d'un sublimat reste une chose insuffisante : il faut identifier celui-ci, d'une façon absolue, avec des cristaux de santonine.

C. — Caractères micrographiques.

WALLIS et MOWAT (1) se sont proposés d'établir des caractères micrographiques de différenciation entre un bon et un mauvais semen-contrà.

A la suite d'un long travail ils concluent que des échantillons commerciaux de semen-contrà, dépourvus de santonine, peuvent être distingués de la drogue véritable par la nature velue des feuilles et plus particulièrement par la présence de poils marginaux sur le sommet des bractées des capitules.

Cette observation porte sur sept échantillons dérivant de la même source botanique, bien que les auteurs se soient

(1) WALLIS et MOWAT. — True and false Santonicas. *Pharm. Journ.*, 1925, 61, p. 149-150.

trouvés dans l'impossibilité de nommer la plante en question.

Ces caractères micrographiques, assez succincts d'ailleurs, ne portant que sur un nombre restreint d'échantillons, risquent de ne pas être généralisables. De toutes façons, ils nécessiteraient des expérimentateurs avertis et spécialisés, et demanderaient à être contrôlés dans tous les cas où les autres essais chimiques correspondants auraient échoué.

CHAPITRE III.

Essais quantitatifs.

Les premières techniques de dosage de la santonine, décrites pour les capitules d'*Artemisia maritima* L., furent celles de DRAGENDORFF (1), de FLÜCKIGER (2) et de THAETER (3). Les résultats étant insuffisants, KATZ (4) proposa, en 1899, une méthode pondérale donnant des chiffres satisfaisants et un produit extractif final d'une pureté acceptable pour de bons échantillons. Malheureusement, cette méthode est longue, minutieuse et ne peut guère être utilisée hors d'un laboratoire d'analyse.

Quelques auteurs se sont appliqués, par la suite, à simplifier cette technique en modifiant, soit le procédé d'extraction, soit celui de purification ou parfois même les deux. Tels furent les essais de FROMME (5), de GÖRLICH (6), de

(1) DRAGENDORFF. — Materialien zu einer chemischen Werthbestimmung der Flores Cinae. *Arch. der Pharm.*, 1878, **212**, p. 300-37.

(2) FLÜCKIGER. — Ueber den Wurmsamen und die quantitative Bestimmung des Santonins. *Arch. der Pharm.*, 1886, **224**, p. 1-11.

(3) THAETER. — Quantitativer und qualitativer Nachweis des Santonins in den Blü'enköpfchen von *Artemisia maritima*. *Arch. der Pharm.*, 1897, **235**, p. 401-406.

(4) KATZ. — Ueber quantitative Bestimmung des Santonins. *Arch. der Pharm.*, 1899, **237**, p. 245-253.

(5) FROMME. — *Jahresbericht von Caesar und Loretz*, Sept. 1912, p. 40-130.

(6) GÖRLICH. — Zur Santoninbestimmung in Cinablüten und Tinkturen. *Apoth. Zeit.*, 1910, **25**, p. 801-804.

VAN DEN BERG (7) et de SCHAAP (8), mais leurs méthodes sont encore d'une réalisation délicate.

D'autres chercheurs, tout en conservant les procédés d'extraction et de purification de KATZ, ont remplacé le dosage pondéral par une technique volumétrique (KARIYONE et KIMURA) (1) ou par un examen polarimétrique (FAVREL) (2).

Enfin, récemment, EDER et SCHNEITER (3), après avoir critiqué les méthodes précédentes ont décrit une technique de dosage pondéral, beaucoup plus rapide et tout aussi précise, utilisant des procédés originaux d'extraction et de purification.

A. — Etude critique des méthodes.

Il est nécessaire de résumer, aussi brièvement que possible, ces différentes méthodes.

Le principe de la méthode de KATZ est le suivant :

L'extraction de la santonine dans le semen-contrà grossièrement pulvérisé se fait par épuisement à l'éther, deux heures durant, au Soxhlet. La purification de la solution extractive brute s'opère en distillant l'éther et en soumettant le résidu à l'action, à chaud, d'une solution de baryte à 5 p. 100 qui transforme la santonine en sel de baryum soluble et précipite certaines résines nuisibles au dosage. La baryte en excès est insolubilisée à l'état de carbonate par un courant de gaz carbonique. La liqueur, filtrée à la trompe, est concentrée au bain-marie puis acidulée par de l'acide chlorhydrique étendu. La santonine, ainsi libérée

(1) VAN DEN BERG. — De Bepaling van Santonine in Flores Cinae. *Pharm. Weekblad*, 1923, 60, p. 858-870.

(2) SCHAAP. — Bijdrage tot de Bepaling van Santonine in Flores Cinae. *Pharm. Weekblad*, 1924, 61, p. 429-430.

(3) KARIYONE et KIMURA. — Estimation of santonin in wormseed. *Yakugakuzasshi*, Nov. 1920. (d'après *Chem and Drug.*, 1921, 1682, p. 57).

(4) FAVREL. — *Loc. cit.*

(5) EDER et SCHNEITER. — *Loc. cit.*

de sa combinaison barytique, est mise en solution chloroformique par agitations répétées, dans une ampoule à décantation. Par distillation, on chasse le chloroforme de la solution décantée et c'est sur cet extrait, déjà notablement purifié, que les différents auteurs cités opèrent et de la façon suivante :

a) KATZ (1899), auteur du procédé original, reprend l'extrait chloroformique, à l'ébullition, par de l'alcool à 15 p. 100 en poids. La liqueur est filtrée chaude ; par refroidissement la santonine cristallise. Au bout de vingt-quatre heures on recueille les cristaux qui sont séchés à 100° et pesés. On fait subir au résultat une légère correction due à la solubilité de la santonine dans le poids d'alcool de cristallisation.

b) KARIYONE et KIMURA (1920) suivent une méthode volumétrique en utilisant la fonction lactone de la santonine. Ils dissolvent l'extrait chloroformique dans de l'alcool à 90° et font agir sur cette solution alcoolique, préalablement neutralisée à froid, une liqueur titrée de soude, par ébullition d'une demi-heure au réfrigérant à reflux. La soude ouvre la fonction lactone de la santonine et, l'opération terminée, la soude n'ayant pas réagi est titrée acidimétriquement. On en déduit, par différence, la quantité de santonine combinée.

c) FAVREL (1923) utilise le pouvoir rotatoire de la santonine, fortement lévogyre ($[\alpha]_D = -171,6$ en solution dans l'alcool à 90°) et propose alors une méthode polarimétrique. Il ajoute une purification supplémentaire en traitant préalablement la solution chloroformique obtenue suivant KATZ, par agitation avec une solution aqueuse de carbonate de sodium à 15 p. 100. Il en sépare le chloroforme par distillation. Le résidu, ainsi judicieusement purifié, est ensuite dissous dans un volume déterminé d'alcool à 90° et la solution obtenue est examinée au

polarimètre. Le poids de santonine, correspondant à la déviation observée, est facile à calculer.

Ces trois méthodes utilisent le même mode d'extraction et de purification, mais elles nous ont donné des résultats différents, comme le montre le tableau suivant, établi avec des drogues commerciales.

Méthodes	Santonine p. 100.		
	Drogue I	Drogue II	Drogue III
KATZ	1,86	2,46	1,76
KARIYONE et KIMURA...	2,71	4,18	3,08
FAVREL	1,73	2,38	1,58

Si l'on compare les chiffres obtenus pour une bonne drogue (une drogue est passable dès qu'elle titre un minimum de 1,50 p. 100 de santonine), on constate que les chiffres donnés par les techniques de KATZ et FAVREL sont relativement voisins, tandis que ceux trouvés à l'aide de la méthode KARIYONE et KIMURA sont beaucoup plus élevés et atteignent presque le double des précédents.

Cela tient à ce qu'il existe dans l'extrait chloroformique d'autres corps consommant une quantité notable de soude. Ces corps, différents de la santonine, modifient donc considérablement les résultats, qui deviennent alors nettement supérieurs et rendent ainsi la méthode totalement inutilisable.

FAVREL (1), qui a également critiqué la technique de KARIYONE et KIMURA, pense que parmi ces inconnues se trouverait aussi une lactone et non une résine, signalée par KATZ dans ses travaux.

(1) FAVREL. — Etude critique de la nouvelle méthode volumétrique de dosage de la santonine dans le semen-contra, de MM. KARIYONE et KIMURA, *Bull. Sc. Pharm.*, 1922, 29, p. 553-555.

En ce qui concerne la méthode originale de KATZ, nous devons dire que, outre sa longueur et sa minutie, elle nous a constamment donné d'excellents résultats. La santonine pesée est bien cristallisée, mais elle est cependant fortement colorée en brun et toujours résineuse. Elle accuse, au bloc de Maquenne, un point de fusion compris entre 165 et 167°.

Cette séparation de résine se déposant sur les cristaux de santonine résulte de produits acides qui se sont combinés avec la solution de baryte à 5 p. 100, au cours du dosage. Après le traitement par l'acide chlorhydrique étendu, ces corps précipitent et passent en solution dans le chloroforme en même temps que la santonine. L'alcool à 15 p. 100 bouillant dissout ultérieurement une forte proportion de ces résines acides qui, pendant la cristallisation, ne manquent jamais de se déposer en souillant la santonine.

De plus, la petite correction nécessaire pour l'exactitude du dosage, due à la solubilité de la santonine dans l'alcool à 15 p. 100 est obtenue de façon relativement arbitraire. Il est de toute évidence que la santonine ne cristallise jamais dans de l'alcool à 15 p. 100 pur et à température constante, mais dans une liqueur de titre alcoolique variable avec chaque drogue, tenant en dissolution des principes indéterminés et sujette à des variations de température parfois assez grandes. La solubilité varie donc avec chaque dosage. Mais, comme toute méthode pondérale exige jusqu'alors une cristallisation finale de la santonine dans de l'alcool faible, il est impossible d'éviter cette correction conduisant toujours à de très légères erreurs.

Cette dernière remarque est insignifiante et semble moins digne d'intérêt que la séparation des résines, impuretés constantes de la santonine. Il est cependant possible d'empêcher cette présence de résines en mettant à profit la purification décrite par FAVREL pour l'examen polarimétrique.

Comme il a été dit, les liqueurs chloroformiques obtenues

suivant KATZ, sont purifiées par agitations répétées, avec un égal volume d'une solution aqueuse de carbonate de sodium à 15 p. 100. Les liqueurs jaune foncé deviennent alors sensiblement incolores, indice d'une purification partielle, tandis que la solution de carbonate de sodium prend une teinte brune. Puis, après lavages à l'eau distillée, les solutions chloroformiques sont séparées et distillées. Le résidu est repris par de l'alcool à 15 p. 100 à l'ébullition, puis traité de la même façon que dans la méthode habituelle de KATZ.

Au bout de vingt-quatre heures de cristallisation, la santonine se dépose d'une façon remarquable, dans un liquide légèrement opalescent. Elle est à peine teintée et se présente sous forme de larges plaques cristallines, sans la moindre trace de résine. Son point de fusion est compris entre 170 et 173° au bloc de Maquenne.

Cependant le poids trouvé est, en définitive, après la correction indispensable de solubilité, nettement inférieur à celui obtenu suivant KATZ et diffère de 0 g., 10 à 0 g., 15 environ avec le sien.

Voici quelques résultats :

	Santonine p. 100			
	Drogue I	Drogue II	Drogue III	Drogue IV
Méthode originale de KATZ	1,86	2,46	1,76	1,31
Méthode de KATZ (après purification des liqueurs chloroformiques avec CO_3Na^2).	1,73	2,36	1,62	1,17

De ces chiffres, on pourrait déduire que la différence entre les deux dosages, avec et sans purification supplémentaire, est due à de la résine,

Nous avons appliqué de même cette purification à la méthode volumétrique de KARIYONE et KIMURA. Mais, si la neutralisation des liquides alcooliques à froid est plus rapide, la saponification à chaud fournit les mêmes chiffres.

Enfin, ces modifications ne sont pas pour abrégé une méthode déjà longue.

Quant à l'examen polarimétrique de FAVREL, il nous a souvent donné des chiffres inférieurs à ceux fournis par la méthode de KATZ, mais très voisins de ceux donnés par cette même méthode, après la purification indiquée au carbonate de sodium.

C'était évident *a priori* puisque, à part le dosage final, les deux techniques sont identiques. Ce fait tend à prouver la grande pureté de la santonine obtenue par un dosage après purification supplémentaire :

	Santonine p. 100.		
	Drogue I	Drogue II	Drogue III
Méthode ordinaire de KATZ.....	1,86	2,46	1,76
Méthode de KATZ (après traitement avec CO^3Na^2).....	1,73	2,36	1,62
Méthode de FAVREL.....	1,73	2,38	1,58

Nous n'avons envisagé jusqu'ici que les dosages de drogues passables, titrant un minimum de 1,50 p. 100 de santonine.

Pour les drogues titrant de 1 à 1,50 p. 100 de santonine, il se sépare au fond du vase où s'opère la cristallisation, un véritable anneau résineux, englobant plus ou moins les cristaux de santonine, que l'on parvient cependant à détacher sans trop de pertes.

Pour des drogues titrant moins de 1 p. 100 de santonine, il se sépare un anneau très épais, englobant cette fois entièrement le peu de santonine déposée, cet anneau

adhère fortement au verre et à l'agitateur. Toute séparation est défectueuse et rend, dès lors, le dosage impossible.

Toutes les méthodes proposées, quelles qu'elles soient, offrent, pour des drogues correspondantes, le même phénomène. La purification au carbonate de sodium, donne, ici encore, un résultat appréciable. Mais la santonine est alors mal cristallisée, jaune sale et fond au bloc de Maquenne dès 157°.

Si pour ces mauvaises drogues on emploie la méthode de FAVREL, les lectures au polarimètre donnent de très faibles déviations qui ne concordent plus du tout avec les chiffres obtenus par pesée. Nous avons pu constater, pour plusieurs drogues, des différences énormes. Peut-être avons-nous affaire ici à des semen-contra d'origine suspecte sur lesquels nous insisterons ultérieurement.

KATZ, dans son travail, signale que les échantillons soumis à l'analyse par sa méthode, lui ont fourni des quantités de santonine oscillant entre 1,211 et 3,159 p.100.

Il se trouvait donc dans des cas relativement favorables dans lesquels sa technique ne pouvait lui donner que des résultats acceptables, le poids de santonine obtenu étant supérieur à 1 p. 100.

La Pharmacopée du Japon a adopté, dans son édition de 1922, la technique de dosage de KATZ, en ne tenant pas compte toutefois de la santonine dissoute dans l'alcool de cristallisation, c'est-à-dire en négligeant la petite correction de solubilité. Elle exige alors, pour le semen-contra dosé de cette façon, un titre minimum de 1,33 p.100 de santonine.

*
* * *

Quelques auteurs, cités antérieurement, ont essayé de simplifier la méthode originale de KATZ en modifiant le procédé d'extraction ou de purification, voire même les

deux ; tous proposent néanmoins une méthode pondérale.

FROMME a modifié uniquement le procédé d'extraction : on agite dans une ampoule à décantation la poudre de semen-contrà avec du chloroforme et ceci pendant une heure. On filtre, prélève une partie aliquote du filtrat et l'on poursuit, sur ce soluté extractif brut, les mêmes opérations que sur la liqueur éthérée de KATZ.

GÖRLICH a conservé le mode d'extraction de KATZ, par épuisement à l'éther, au Soxhlet, mais il modifie le processus de purification. Il reprend le résidu éthéré par de l'alcool étendu, à l'ébullition. Il sépare les résines en les précipitant par une solution d'acétate de plomb au 1/10^e et il filtre à chaud. Après refroidissement, il traite le filtrat dans une ampoule à décantation, par du chloroforme qui s'empare de la santonine. Il arrive ainsi à des liqueurs chloroformiques identiques à celles de KATZ et il les traite de la même façon.

VAN DEN BERG modifie à la fois les modes d'extraction et de purification. Il traite à chaud le semen-contrà par de l'eau acidulée avec de l'acide chlorhydrique. Après refroidissement, il ajoute du chloroforme en quantité suffisante et fait plusieurs agitations en présence de gomme adragante qui, par adsorption, s'empare de certaines résines nuisibles. Il laisse les liqueurs chloroformiques se séparer, il les recueille, distille le chloroforme et obtient finalement un résidu qu'il traite suivant la méthode de KATZ.

SCHAAP a modifié également les modes d'extraction et de purification, en allongeant considérablement la méthode, qui devient la plus compliquée de toutes et est, dès lors, difficile à envisager comme un procédé pratique.

Il traite la poudre de semen-contrà par de la chaux éteinte et forme de cette façon une pâte avec un peu d'eau froide. Il obtient ainsi la combinaison calcique de la santonine dont il s'empare en solution aqueuse chaude. Il

précipite les résines à l'aide de sulfate de zinc et filtre à la trompe. Il déplace la santonine de la combinaison par de l'acide acétique et il évapore à sec. Le résidu est repris par l'eau, additionné de carbonate de calcium et la liqueur est évaporée à sec de nouveau. Ce dernier résidu est épuisé au chloroforme. Une partie aliquote de la solution chloroformique obtenue est distillée et le résidu final est repris, non par de l'alcool éthylique faible, comme dans la méthode de KATZ, mais par de l'alcool méthylique étendu. Les dernières opérations sont identiques.

Une des originalités de cette technique est précisément la reprise du résidu chloroformique final par de l'alcool méthylique faible, ce qui, cependant, ne dispense pas d'une inévitable correction de solubilité.

Ces dernières méthodes, critiquées par EDER et SCHNEITER, donnent toutes des résultats variables et, pour les drogues défectueuses, laissent apparaître, lors de la cristallisation, l'anneau résineux néfaste que nous avons signalé. Elles n'abrègent d'ailleurs pas, on le voit, la méthode ancienne de KATZ et sont trop minutieuses pour être utilisées couramment.

La récente méthode d'EDER et SCHNEITER, mettant à profit les travaux antérieurs, est suffisamment rapide et donne des résultats acceptables.

Conservant le mode de dosage gravimétrique, ces auteurs ont étudié, à la suite de scrupuleuses recherches, un procédé d'extraction qui soit en même temps un mode de purification, abrégant ainsi considérablement le nombre des manipulations. L'extraction de la santonine s'opère sur une poudre fine de *semen-contra*, à l'aide de benzène, par simple agitation pendant une demi-heure.

Le benzène dissolvant beaucoup moins d'impuretés que tout autre solvant habituel, éther ou chloroforme, la solution extractive brute obtenue est notablement plus claire et relativement moins chargée en principes résineux. Le poids

du résidu, après distillation du solvant, est moins élevé, ainsi que le montre le tableau suivant, donné par EDER et SCHNEITER.

	Poids des résidus après distillation du solvant	
	Solution dans 100 g. de chloroforme.	Solution dans 100 g. de benzène
Drogue A (10 g.).....	1 g. 40	0 g. 95
Drogue B (10 g.).....	1 g. 62	1 g. 07

Par ailleurs, le poids du résidu éthéré obtenu avec la méthode de KATZ est, pour la plupart des drogues, toujours compris entre 1 g.,25 et 1 g.,50, pour une prise d'essai de 10 g. de poudre de semen-contrà.

L'emploi de benzène comme solvant offre donc un avantage indiscutable. La liqueur benzénique d'extraction, obtenue d'après EDER et SCHNEITER, est distillée complètement et le résidu est repris à l'ébullition par de l'alcool à 15 p. 100 en poids qui s'empare de la santonine. La solution est filtrée chaude, additionnée de quelques centigrammes de kaolin, agent d'adsorption des résines, soumise de nouveau à l'ébullition et filtrée aussitôt une seconde fois. Par refroidissement, la santonine cristallise. Au bout de vingt-quatre heures les cristaux sont recueillis, séchés à 100° et pesés. On fait subir au chiffre obtenu la petite correction de solubilité, nécessaire et inévitable pour toute méthode pondérale.

Pour une drogue titrant un minimum de 1,50 p. 100 de principe actif, la santonine obtenue est relativement pure. Elle cristallise plus finement que dans la méthode de KATZ ; elle est jaune foncé et souvent légèrement résineuse. Au bloc de Maquenne, elle donne un point de fusion compris

entre 165 166°. Les poids trouvés coïncident généralement avec ceux donnés par la méthode de KATZ.

Pour des drogues de titre plus faible, les mêmes remarques sont à faire quant à la présence de l'inéluctable anneau résineux se formant au fond du petit cristalliseur. L'addition de kaolin, comme agent d'adsorption des résines, semble encore insuffisante pour la séparation éventuelle des produits résineux contenus dans les mauvaises drogues.

On peut évidemment, dans ce cas, faire ce que conseillent les auteurs : ajouter préalablement 1 à 2 p. 100 de santonine, ce dont on tient compte dans le calcul final. On retrouve bien la santonine en excès, mais souillée de résines impures, le tout formant une sorte de magma. Ce procédé est surtout un dérivatif pour améliorer et rendre possible un dosage sans issue, mais ce n'est pas un procédé efficace.

Il est à remarquer également que, dans cette nouvelle technique, la filtration de la liqueur alcoolique, après addition de kaolin et ébullition, se fait très lentement. Par refroidissement, il reste souvent des petits cristaux de santonine sur le filtre. Il faut suivre à la lettre les indications des auteurs et laver au moins trois fois le filtre avec de l'alcool à 15 p. 100 bouillant, pour dissoudre ce qui aurait pu rester.

Néanmoins, ce procédé est bien une méthode de choix. Il donne les mêmes chiffres que le mode de dosage de KATZ ; il est beaucoup plus rapide et plus simple. Il nécessite peu de matériel et un minimum de manipulations.

La Pharmacopée allemande a d'ailleurs, dans son édition de 1926, adopté cette technique et exige dès lors, pour la poudre de semen-contra, un titre minimum de 2 p. 100 de santonine.

On peut faire, quant à la pureté de la santonine

obtenue suivant la méthode d'EDER et SCHNEITER, les mêmes remarques que pour celle obtenue par le procédé de KATZ. Elle est toujours jaune, d'une pureté relative, souillée légèrement de résine, mais cependant acceptable pour un produit analytique.

B. — Recherches particulières.

1° Essais pondéraux.

Après cette étude critique des différentes méthodes, notre préférence allant à la méthode d'EDER et SCHNEITER, plus simple que toutes les autres et aussi exacte, nous nous sommes efforcé de rechercher s'il n'y aurait pas une autre technique également rapide et qui donnerait finalement un produit extractif meilleur.

Nos essais ont essentiellement porté sur les procédés d'extraction et de purification, dans le but d'obtenir une liqueur extractive aussi pure que possible.

a) Nous avons traité le semen-contra par simple agitation avec du chloroforme, le meilleur solvant de la santonine, pendant une demi-heure. Au bout de ce temps, nous avons filtré sur un coton et, mettant à profit la purification décrite par FAYREL en vue de sa technique polarimétrique, nous avons additionné directement la solution chloroformique brute d'un égal volume d'une solution aqueuse de carbonate de sodium à 15 p. 100, dans une ampoule à décantation.

Après agitation, deux couches se sont formées par repos. La couche aqueuse supérieure, brune, et la couche inférieure chloroformique blanche et opalescente. Nous avons séparé cette dernière, mais, après une longue filtration, les liqueurs chloroformiques passent troubles et fortement colorées en vert brunâtre.

Cette purification directe au carbonate de sodium sur des liqueurs chloroformiques extractives brutes est incomplète et inutilisable pour tout dosage simple ultérieur.

b) Nous avons répété cette même purification sur une liqueur extractive benzénique. Mais là encore cet essai est resté infructueux. Les solutions benzéniques résultantes, après traitement au carbonate de sodium et filtration, sont troubles, impropres à un dosage rapide.

c) Mettant à profit l'entière insolubilité de la santonine dans l'éther de pétrole à froid, nous avons essayé un traitement préliminaire de la poudre de semen-contrà par ce dernier solvant.

A cet effet, la poudre de semen-contrà est agitée pendant une heure avec de l'éther de pétrole, puis essorée. L'éther de pétrole séparé est jaune-verdâtre, peu coloré. Le résidu est ensuite repris par des solvants usuels : chloroforme, éther, alcool et benzène, par simple agitation.

Les liqueurs extractives résultantes, après filtration, sont encore fortement colorées, à part toutefois la liqueur benzénique qui est nettement plus claire que toutes les autres.

L'éther de pétrole ne donne donc pas de résultats appréciables pour être envisagé comme moyen préalable de purification.

EDER et SCHNEITER l'avaient également remarqué. Ce solvant dissout bien les graisses, mais pas assez de principes résineux, impuretés des plus nuisibles.

d) C'est alors, au cours de ces différents essais, que nous avons constaté que l'action préalable d'une solution ammoniacale sur la poudre de semen-contrà améliorerait la technique du dosage.

Nous imbibons, dans un mortier et par trituration, le semen-contrà pulvérisé, avec de l'ammoniaque officinale, diluée au 1/2 (soit environ à 10 p. 100 NH_3). Selon le degré

de ténuité de la poudre, la quantité de solution ammoniacale à ajouter est différente. Pour 10 g. de poudre, on emploie en moyenne de 4 à 8 cm³ de solution, et, au maximum, 10 cm³. On s'aperçoit d'ailleurs que la poudre est entièrement imbibée quand elle se prend en masse à la façon d'une masse pilulaire ; elle n'adhère plus du tout au mortier, ni au pilon.

On laisse sécher pendant 10 à 12 heures à l'air libre ou quelques heures à l'étuve à 37°. La poudre est alors suffisamment sèche pour pouvoir être traitée. Sa teinte est changée, de brun ou vert-marron elle est devenue gris-noir.

Cette poudre est agitée une demi-heure avec du benzène. On filtre une partie aliquote et on distille complètement le benzène dont on chasse les dernières traces à l'étuve à 100°.

On obtient ainsi un résidu nettement moins chargé d'impuretés que celui obtenu suivant EDER et SCHNEITER, c'est-à-dire sans traitement préalable de la poudre à l'ammoniaque, ainsi que le montre le tableau suivant.

Poids des résidus benzéniques séchés à 100° correspondant à 10 g. de drogue.

	Méthode à NH ³	Méthode EDER et SCHNEITER
Droque III (titre 1,75 p. 100)...	0 g. 47	0 g. 73
Droque V (titre 2,24 p. 100). ..	0 g. 56	0 g. 91

On reprend ce résidu par de l'alcool à 15 p. 100 en poids à l'ébullition, pendant un quart d'heure, au réfrigérant à reflux.

On filtre à chaud sur un petit filtre plissé et mouillé. Le filtre retient des produits vert-foncé qui ne sont autres que des cires. On lave le filtre à trois reprises avec 5 à 6 cm³ d'alcool à 15 p. 100 bouillant. On laisse cristalliser pendant 24 heures et l'on fait la correction de solubilité ordinaire.

On obtient, de cette façon, une santonine à peine teintée de jaune. Elle se présente en cristaux généralement beaucoup plus ténus que ceux obtenus par la méthode de KATZ et se rapprochant de ceux fournis par la technique EDER et SCHNEITER, mais presque incolores et sans trace de résine. Ils donnent, au bloc de Maquenne, un point de fusion de 168-169°.

Nous avons également voulu contrôler la pureté des cristaux de santonine fournis par cette méthode, par un examen polarimétrique.

0 g.,148 de santonine obtenue ont été dissous dans 25 cm³ d'alcool à 90° et la solution a été examinée au polarimètre, à travers un tube de 2 dcm. La déviation lue a été de — 1°58', ce qui correspond à un poids de 0 g.,145 de santonine chimiquement pure.

Les chiffres obtenus sont très voisins de ceux de KATZ ou EDER et SCHNEITER :

	Santonine p. 100		
	Drogue II	Drogue III	Drogue IV
KATZ	2,46	1,76	1,31
EDER et SCHNEITER	2,37	1,76	1,27
A l'ammoniaque.....	2,45	1,75	1,30

Voici, d'autre part, des dosages effectués en triple sur quelques drogues :

Méthode à l'ammoniaque.

Santonine p. 100.		
Drogué II	Drogué III	Drogué V
2,45	1,75	2,21
2,43	1,73	2,24
2,48	1,75	2,22

Enfin, nous avons fait des essais avec addition de santonine :

a) Pour la drogue III titrant 1,75 p. 100, nous avons ajouté dans une première expérience, 0 g.,114 de santonine pour 10 g. de poudre, et, dans une seconde, 0 g.,094 :

Santonine totale	
Calculée	Retrouvée
2,89 p. 100	2,88 p. 100
2,69 p. 100	2,66 p. 100

b) Pour une drogue VI titrant 2,02 p. 100, on a ajouté 0 g.,092 pour 10 g. de poudre :

Santonine totale	
Calculée	Retrouvée
2,94 p. 100	2,90 p. 100

c) Pour une drogue préalablement épuisée à l'éther et considérée comme dépourvue de santonine, on a ajouté

0 g.,145 de santonine pour 10 g., il a été retrouvé 0 g.,141.

Cependant, pour les mauvaises drogues, on arrive à l'inévitable anneau résineux et nous pourrions conclure à l'impossibilité actuelle du dosage pondéral (1). On peut alors, comme le font EDER et SCHNEITER, ajouter au préalable une certaine quantité de santonine et on se retrouve dans des conditions plus favorables.

Nous conseillons la technique suivante :

TECHNIQUE. — On triture au mortier 10 g. de poudre de semen-contrà avec de l'ammoniaque officinale diluée au 1/2 (soit environ à 10 p. 100 NH_3), jusqu'à complète imbibition de la poudre. Ce résultat est atteint quand on obtient une masse pilulaire n'adhérant plus ni au mortier, ni au pilon. (La quantité de solution ammoniacale à ajouter dépend du degré de ténuité de la poudre ; elle est en général comprise entre 4 et 8 cm^3 et ne dépasse jamais 10 cm^3).

On laisse sécher à l'air libre pendant dix à douze heures, ou durant quatre heures à l'étuve à 37°. On fait ensuite passer le semen-contrà dans une fiole et on l'additionne de 100 cm^3 de benzène ; on bouche, on laisse en contact une demi heure en agitant de temps en temps. On filtre sur un filtre plissé, et placé dans un entonnoir recouvert d'un verre de montre.

80 cm^3 de la solution obtenue, correspondant à 8 g. de poudre, sont versés dans un petit ballon à extraction. On distille complètement au bain-marie et on chasse les dernières traces de benzène à l'étuve à 100°. Le résidu est repris par 40 cm^3 d'alcool à 15 p. 100 en poids (soit, pratiquement, de l'alcool à 19°) et on porte à l'ébullition à

(1) La santonine étant une cétone, on pouvait songer à produire des combinaisons insolubles de cette fonction ; tous les essais faits jusqu'à ce jour ne sont pas quantitatifs.

reflux pendant un quart d'heure. On filtre aussitôt sur un petit filtre plissé et mouillé, de 6 cm de diamètre, dans un vase à précipité, préalablement taré. On lave le ballon et le filtre à trois reprises en employant chaque fois 5 à 6 cm³ d'alcool à 15 p. 100 en poids et à chaud.

Le petit vase à précipité est recouvert d'un verre de montre ; on abandonne la solution dans un endroit frais et à l'obscurité, pendant vingt-quatre heures, en agitant de temps en temps. La santonine cristallise. On prend alors le poids P de la solution, que l'on verse sur un filtre taré et non plissé de 6 cm. de diamètre (N. B.). On lave soigneusement vase et filtre avec un peu d'eau distillée froide ; on les sèche à 100° pendant une heure et on les pèse après refroidissement dans un exsiccateur (1). L'augmentation de poids globale du filtre et du vase à précipité donne le poids de santonine cristallisée, poids auquel il faut ajouter 0 g.,0006 par gramme de filtrat P (correction due la solubilité de la santonine dans l'acool à 15 p. 100). Le chiffre obtenu correspond à 8 g. de semen-contra. On exprime le résultat pour 100 g.

2. — Essais polarimétriques.

L'extrait benzénique brut obtenu après un traitement préalable à l'ammoniaque, séché à l'étuve à 100°, peut fort bien être employé pour un examen polarimétrique.

Comme dans la technique de FAVREL, cet extrait est dissous dans un volume déterminé d'alcool à 90° (25 cm³), puis la solution est filtrée. Le filtrat alcoolique résultant, verdâtre, fortement coloré, est impropre à toute lecture polarimétrique directe. Nous avons songé à éclaircir cette

(N. B.). — On peut avantageusement remplacer le filtre taré par un creuset-filtre en verre poreux taré N° G³ (Schott. Iéna).

(1) Il est nécessaire de dessécher et de tarer le filtre sans plis dans un flacon-tare et d'effectuer la pesée de la santonine de la même façon.

liqueur en la débarrassant de la majeure partie des corps nuisibles : chlorophylle, cire, graisses et résines, à l'aide d'agents d'adsorption.

a) Nous avons essayé, tout d'abord, l'acétate d'alumine, pensant ainsi obtenir une laque insoluble des principes nuisibles colorants. A froid comme à chaud, nous n'avons obtenu que de mauvais résultats.

b) Ensuite nous avons pensé au talc, au kaolin et à la silice pure, bons agents d'adsorption. Après un quart d'heure d'ébullition au réfrigérant à reflux et après filtration, la teinte foncée de la liqueur filtrée n'était pas sensiblement modifiée.

c) On pouvait également songer au noir animal, mais il est à rejeter car il retient, outre les impuretés, une forte quantité de santonine.

Tous nos essais sont donc infructueux, les solutions alcooliques obtenues après ces divers traitements, restant toujours trop fortement colorées.

Cependant, nous avons été frappé par le fait suivant. Quand la drogue, après traitement préliminaire à l'ammoniaque suivant notre technique de dosage, est bien sèche, la liqueur benzénique résultante filtre jaune très clair et limpide ; quoique peu concentrée, elle peut alors fort bien se prêter à un examen polarimétrique direct et les lectures à travers un tube de 2 dem. se font sans difficulté, avec une précision de $\pm 0^{\circ}2'$.

Le pouvoir rotatoire spécifique de la santonine en solution benzénique n'étant donné par aucune table, nous avons cherché à le déterminer.

Nous nous sommes servi de benzine cristallisable du commerce, avec laquelle tous nos dosages pondéraux furent effectués. La santonine, desséchée à 100° n'était pas teintée et accusait, au bloc Maquenne, un point de fusion compris entre 170° et 171° .

Nous avons établi des concentrations se rapprochant le plus possible de celles où s'effectuait nos dosages pondéraux courants et nous avons fait trois déterminations à la température de 18°-19°.

Détermination	Santonine	Benzine	Déviatiön lue	$[\alpha]_D$
I	0 g., 210	50 cm ³	—1° 2'	—122°, 97
II	0 g., 099	50 cm ³	—0°30'	—126°, 26
III	0 g., 156	50 cm ³	—0°48'	—128°, 2

Les déviations lues étant proportionnelles aux concentrations et les chiffres trouvés étant relativement très proches, nous avons pris — aux erreurs de lecture près ($\pm 0^{\circ}2'$) — comme pouvoir rotatoire spécifique de la santonine en solution benzénique, la moyenne fournie par ces trois résultats, soit $[\alpha]_D = -126^{\circ}$.

Nous avons alors fait des lectures directes sur les solutions benzéniques extractives de drogues. Comme 10 g. de drogue étaient finalement repris par 100 cm³ de benzène, nous avons, dans chaque cas, une concentration de 10 p. 100.

Selon les drogues étudiées, celles-ci se comportaient différemment et trois cas furent envisagés :

- A) La déviatiön lue était lévogyre.
- B) — — nulle.
- C) — — dextrogyre.

A. — Déviatiön lévogyre.

C'est le cas général. Les constituants principaux du semen-contra, actifs sur la lumière polarisée : santonine, huile essentielle et artémisine, possèdent tous un pouvoir rotatoire spécifique lévogyre,

Celui de la santonine, très élevé, peut être envisagé seul sans erreur appréciable. L'huile essentielle, contenue dans la proportion de 1 à 2 p. 100 a un pouvoir rotatoire spécifique relativement très faible auprès de celui de la santonine. L'artémisine existe en trop petite quantité pour pouvoir perturber les résultats.

Dans tous les cas, et pour si faible que cela soit, la déviation lue devrait être supérieure à celle fournie par la quantité de santonine, effectivement contenue dans la drogue, et dont le chiffre est donné par le dosage pondéral.

Or, chose curieuse, la déviation lue est toujours nettement inférieure. Autrement dit, si l'on exprime en poids la déviation lue en prenant comme pouvoir rotatoire spécifique celui de nos expériences préliminaires : — 126°, le chiffre résultant est, pour une même drogue, nettement inférieur à celui donné par la méthode pondérale. Les chiffres ci-dessous le montrent aisément :

Drogues	Déviation lue	Poids calculé p. 100	Méthode pondérale
I	—0°12'	0 g.,80	1 g.,40
II	—0°20'	1,31	1,73
III	—0°20'	1,31	1,78
IV	—0°20'	1,31	1,76
V	—0°20'	1,31	1,75
VI	—0°24'	1,58	1,80
VII	—0°26'	1,72	2,21
VIII	—0°28'	1,85	2,45

Tous ces chiffres correspondent à de bonnes drogues suffisamment riches en santonine, où le dosage pondéral s'effectue sans traces de résines ni impuretés.

Il y a donc une différence très nette entre le chiffre calculé d'après la lecture polarimétrique et celui donné directement par pesée. Toutefois, chaque déviation à gauche

suffisamment élevée (aux environs de $-0^{\circ}20'$) coïncide toujours avec une drogue renfermant une notable quantité de santonine, dont le dosage pondéral s'opère dans les meilleures conditions.

Ces chiffres ont été établis avec des drogues d'origine récente, actuellement vendues dans le commerce:

Pour des drogues anciennes datant de 30 à 50 ans, la différence entre le chiffre de la lecture polarimétrique et celui de la pesée, est encore plus sensible.

Drogues	Déviatiou lue	Poids calculé p. 100	Méthode pondérale
I (datant de 50 ans).	$-0^{\circ}18'$	1 g.,19	1 g.,90
II (datant d'avant la guerre 1914)	$-0^{\circ}22'$	1 g.,45	2 g.,02
III (datant d'avant la guerre 1914)	$-0^{\circ}30'$	1 g.,98	2 g.,59

Là encore la cristallisation, lors du dosage pondéral, s'effectue dans de très bonnes conditions.

Enfin, nous avons fait des lectures sur des liqueurs benzéniques extractives de drogues, avec addition de santonine; la déviation observée correspondait alors — aux erreurs de lecture près ($\pm 0^{\circ},2'$) — à la quantité de santonine ajoutée.

Ainsi, pour la drogue V de l'avant-dernier tableau :

(Titre pondéral 1,75 et déviation lue $-0^{\circ}20'$). Pour 10 grammes de cette drogue V, nous avons ajouté 0 g.,094 de santonine, correspondant à une déviation de $-0^{\circ}14'$.

Nous avons alors lu une déviation totale de $-0^{\circ}36'$, soit un excès de $-0^{\circ}16'$; on retrouve bien ainsi, par simple lecture, la quantité de santonine ajoutée,

B. — Déviation nulle.

C'est un cas très particulier : celui de drogues d'origine botanique différente et ne renfermant pas de santonine.

Ainsi : *Artemisia gallica* Willd ;

Un semen-contrà originaire de Perse ;

Artemisia ramosa (?) (dit Semen-contrà de Barbarie).

C. — Déviation dextrogyre.

Nous sommes arrivé ici au cas le plus curieux : celui de drogues vendues dans le commerce pour des semen-contrà courants et, pour la plupart, originaires du Turkestan russe.

Les déviations lues — toujours pour une concentration de 10 p. 100 — étaient les suivantes :

Droque	I	+ 0°4' à + 0°6'
—	II	+ 0°8' à + 0°10'
—	III	+ 0°24'
—	IV	+ 0°44'

Or, pour toutes ces drogues, le dosage pondéral est impossible. Au bout de vingt-quatre heures de cristallisation, il se dépose un magma résineux et collant, sans qu'aucun cristal de santonine se soit séparé, et cependant la plupart de ces drogues en renferment une petite quantité.

En effet, les eaux-mères de cristallisation décantées, concentrées pour chasser l'alcool, puis abandonnées de nouveau à la cristallisation, laissent déposer des cristaux de santonine impurs, souillées de résines. Ces cristaux, repris à l'éther puis à l'alcool et enfin mis à cristalliser

dans le vide sulfurique, sont suffisamment purifiés pour pouvoir être identifiés avec de la santonine (point de fusion et réactions colorées).

D'ailleurs, dans un paragraphe ultérieur, nous reviendrons sur cette extraction et cette purification jugées utiles, dans le but d'expliquer cette déviation dextrogyre inattendue, les corps actifs sur la lumière polarisée étant tous lévogyres.

Ce fait, dont nous avons cherché longtemps l'explication n'est pas encore suffisamment éclairci et les conclusions que nous pouvons en tirer restent dans le domaine de l'hypothèse.

Il nous paraît nécessaire d'exposer auparavant nos essais acidimétriques, puis, étudiant les différents rapports entre les divers chiffres, nous verrons comment concilier ces résultats particuliers.

3. — Essais acidimétriques.

La méthode volumétrique de KARIYONE et KIMURA, donne, nous l'avons vu, des résultats nettement supérieurs à ceux fournis par toute méthode pondérale.

Le principe de la méthode étant exact par lui-même, nous sommes amené à admettre la présence de corps étrangers consommant une quantité appréciable d'alcali.

Nous même, nous basant sur l'exactitude du principe, avons essayé également d'appliquer une technique volumétrique à notre méthode, en opérant sur l'extrait benzénique séché à 100°, après traitement préalable à l'ammoniaque. Comme KARIYONE et KIMURA, nous dissolvons l'extrait obtenu dans un volume déterminé d'alcool à 90° (25 cm³). Après virage à froid en présence de phtaléine du phénol, nous opérons la saponification en présence d'un excès de liqueur alcoolique alcaline par ébullition d'une demi-heure au réfrigérant à reflux.

Opérant comparativement avec un même volume d'alcool à 90° et une même quantité d'alcali, nous obtenons ainsi, par différence, la quantité de soude consommée. Si nous exprimons les résultats en santonine, les chiffres obtenus sont également nettement supérieurs à ceux fournis par la méthode pondérale.

Cependant, nous avons voulu savoir si ces essais acidimétriques, s'opérant sur un résidu benzénique, remis en solution alcoolique, ne pouvaient pas se faire en solution benzénique, c'est-à-dire directement sur la liqueur benzénique d'extraction.

Nous avons fait auparavant des essais avec des solutions benzéniques de santonine dont la pureté était contrôlée par le point de fusion (170-171° au bloc de Maquenne) et nous opérons de la façon suivante :

a) Dans une première expérience 0 g., 145 de santonine ont été dissous dans 100 cm³ de benzène. A cette solution, nous avons ajouté 20 cm³ de liqueur aqueuse décimale de soude, puis quelques gouttes de phtaléine du phénol. Nous avons agité vigoureusement et nous avons titré l'excès de soude non combinée, à l'aide d'acide chlorhydrique décimale.

Nous avons trouvé le même nombre de centimètres cubes de soude (20) mis en œuvre. Il n'y a donc pas, en opérant de cette façon, saponification de la santonine.

b) Dans une seconde expérience, nous avons dissous 0 g. 132 de santonine dans 100 cm³ de benzène. Puis, opérant comme précédemment, nous avons soumis le tout à l'ébullition à reflux pendant une demi-heure. D'un autre côté, nous avons fait un essai à blanc avec 100 cm³ de benzène, additionné de 20 cm³ de soude décimale en liqueur aqueuse.

Après refroidissement, nous avons titré l'excès de soude par HCl décimale. Les chiffres trouvés ne coïncidaient pas avec la quantité de santonine mise en

œuvre. De cette façon, la santonine n'est donc pas entièrement saponifiée.

c) Enfin, dans une troisième expérience, nous avons effectué le même essai que précédemment, mais en employant cette fois une liqueur alcoolique de potasse décimale.

Nous avons opéré comparativement avec un essai à blanc. Cette fois, la santonine est bien saponifiée et, par titrage en retour, à l'aide d'acide chlorhydrique décimale nous avons retrouvé la quantité de santonine mise en œuvre.

Prise d'essai de santonine	Benzène	KOH N/10	HCl N/10	Poids de santonine retrouvée
0 g.,162 0	100 cm ³ 100 cm ³	20 cm ³ 20 cm ³	9 cm ³ ,8 16 cm ³ ,4	0 g.,162

d'où le poids moléculaire de la santonine étant de 246,2 :
 $P = (16,4 - 9,8) \times 0,02462 = 6,6 \times 0,02462 = 0,162.$

Enfin, nous avons répété l'essai ci-dessus avec 40 cm³ de liqueur benzénique et 10 cm³ de liqueur alcoolique de potasse décimale :

Prise d'essai de santonine	Benzène	KOH N/10	HCl N/10	Poids de santonine retrouvée
0 g.,099 0	40 cm ³ 40 cm ³	10 cm ³ 10 cm ³	4 cm ³ ,7 8 cm ³ ,7	0 g.,0984

d'où : $P = (8,7 - 4,7) \times 0,02462 = 4 \times 0,02462 = 0,098.$

La quantité de santonine mise en œuvre étant intégralement retrouvée, nous avons appliqué cette méthode directement à la liqueur benzénique d'extraction.

40 cm³ de cette liqueur correspondant à 4 g. de drogue, sont versés dans un petit ballon à extraction et addi-

tionnés de dix gouttes d'une solution alcoolique de phtaléine du phénol à 1 p. 100. On fait virer la coloration jaune-pâle de la liqueur, jusqu'à teinte rosée, à l'aide de quelques gouttes de liqueur alcoolique décimale de potasse. Ce résultat étant atteint, on ajoute 10 cm³ de cette même liqueur et on porte une demi-heure à l'ébullition, au bain-marie, au réfrigérant à reflux. Au bout de ce temps et après refroidissement, on titre l'excès de potasse non combinée à l'aide d'acide chlorhydrique décimale. Le virage s'opère dans la couche aqueuse inférieure où se rassemble l'indicateur coloré. En prenant la précaution d'agiter soigneusement après chaque addition de liqueur acide, la décoloration s'obtient avec une sensibilité parfaite. On note le chiffre lu : X.

D'autre part, on répète la même opération à blanc avec 40 cm³ de benzène et 10 cm³ de liqueur alcoolique de potasse. Au bout d'un quart d'heure d'ébullition à reflux et après refroidissement, on titre en retour à l'aide d'acide chlorhydrique décimale.

Soit Y le chiffre obtenu, compris ordinairement aux environs de 8 cm³,7.

Si l'on exprime le résultat en santonine, la quantité de santonine p. 100 est donnée par la formule :

$$V = \frac{(Y - X) \times 2,462}{4}$$

En suivant cette technique, nous constatons, pour toutes les drogues — contenant ou non de la santonine — une quantité de soude consommée.

Pour les drogues à santonine où le dosage pondéral s'effectue dans de bonnes conditions, le chiffre donné par acidimétrie et exprimé en santonine est supérieur à celui fourni par gravimétrie.

Avec les drogues récentes, actuellement dans le commerce, le rapport $\frac{V}{P}$ entre le chiffre V donné par acidi-

métrie et le chiffre P de la méthode pondérale, est compris entre 1,7 et 1,8.

Dr. gues	Acidimétrie	Gravimétrie
I.....	2,52	1,40
II.....	2,95	1,73
III.....	3,07	1,75
IV.....	3,01	1,78
V.....	3,01	1,76
VI.....	3,40	1,80
VII.....	3,94	2,21
VIII.....	4,18	2,45

Avec des drogues plus anciennes, datant d'une trentaine d'années au minimum, les chiffres volumétriques et pondéraux sont plus voisins et le rapport $\frac{V}{P}$ est compris entre 1,4 et 1,5.

	Acidimétrie	Gravimétrie
Droque I..	2,76	1,90
Droque II..	3,01	2,02
Droque III..	3,45	2,59

Enfin, pour les drogues chez lesquelles le dosage pondéral est impossible, soit qu'il n'existe pas de santoline ou qu'il en existe une trop faible proportion, nous constatons une quantité de soude consommée qui, si on l'exprime en santoline, donne des chiffres compris aux environs de 2 à 3.

Il est, en outre, curieux de constater que, pour une même catégorie de drogues, on trouve un rapport sensiblement constant entre la volumétrie et la gravimétrie.

Tout se passe comme s'il existait un corps de poids moléculaire voisin de celui de la santonine, saponifiable également et qui ne cristalliserait pas.

De plus, cette coïncidence est encore plus nette si l'on compare les chiffres ci-dessus avec ceux calculés d'après l'examen polarimétrique.

Relation particulière.

L'examen polarimétrique donne des résultats inférieurs à ceux fournis par la méthode pondérale, tandis que les essais acidimétriques correspondants donnent des chiffres nettement supérieurs. Or, comparant entre eux ces différents résultats, il est curieux de constater que, pour toutes les drogues récentes actuellement dans le commerce, le chiffre, exprimé en santonine, donné par acidimétrie, est très voisin de la somme du chiffre pondéral et celui de l'examen polarimétrique.

Si l'on désigne par A le chiffre acidimétrique, par p le chiffre pondéral et par d celui donné par polarimétrie, l'expérience semble vérifier la relation $A = p + d$, ainsi que le montre le Tableau suivant :

Drogues	Polarimétrie		Gravimétrie $= p$	Acidimétrie $= A$	$p + d$
	Déviatiou	poids calculé $= d$			
I	$-0^{\circ}12'$	0,80	1,40	2,52	2,20
II	$-0^{\circ}20'$	1,31	1,73	2,95	3,04
III	$-0^{\circ}20'$	1,31	1,75	3,07	3,06
IV	$-0^{\circ}20'$	1,31	1,78	3,01	3,09
V	$-0^{\circ}20'$	1,31	1,76	3,01	3,07
VI	$-0^{\circ}24'$	1,58	1,80	3,40	3,38
VII	$-0^{\circ}26'$	1,72	2,21	3,94	3,93
VIII	$-0^{\circ}28'$	1,85	2,45	4,18	4,30

Avec des drogues très anciennes, cette relation ne concorde plus, le chiffre donné par acidimétrie étant nettement moins élevé.

Drogues	Polarimétrie		Gravimétrie = p	Acidimétrie = Λ	$p + d$
	déviatiou	Poids calculé			
I	—0°18'	1,19	1,90	2,76	3,09
II	—0°22'	1,45	2,02	3,01	3,47
III	—0°30'	1,98	2,59	3,45	4,57

Toutes choses égales d'ailleurs, cette relation approchée, semblant se vérifier expérimentalement avec les drogues d'origine récente, n'a sans doute aucune valeur théorique. Il nous a semblé néanmoins intéressant de signaler cette coïncidence qui, au cours de nos travaux, nous avait tout particulièrement frappé.

CHAPITRE IV.

Applications.

A. — Échantillons divers de Semen-contrà.

Toutes les drogues courantes, actuellement livrées dans le commerce de la droguerie, nous ont été fournies comme étant originaires du Turkestan russe.

La majeure partie de ces drogues contenaient des quantités de santonine oscillant entre 1 g.,30 et 2 g.,45 p. 100, santonine dosée suivant la technique de dosage pondéral préconisée.

Quatre échantillons, — d'ailleurs non garantis par les maisons de droguerie, — furent considérés comme suspects et ne laissèrent pas cristalliser de santonine lors du dosage pondéral. Ils ont tous fourni une liqueur benzénique d'extraction qui, examinée au polarimètre, donnait une déviation dextrogyre.

Nous avons également appliqué notre technique de dosage pondéral ainsi que nos essais polarimétriques et acidimétriques à des semen-contrà d'origines différentes.

Semen-contrà du Caucase. — Vieil échantillon, originaire de Tiflis, datant d'avant 1914. Les capitules sont de couleur marron foncé et très secs.

Par examen direct au polarimètre, la déviation lue a été

de — 0°30' pour une concentration de 10 p. 100, ce qui correspond à 1 g.,98 en santonine.

L'essai acidimétrique a fourni un chiffre qui, exprimé en santonine, correspondrait à 3 g.,45 p. 100.

Enfin, notre méthode pondérale nous a donné 2 g.,59 p. 100 de santonine. C'est le plus riche échantillon que nous avons eu à doser.

Semen-contra de Perse. — Cet échantillon, fourni par M. SADEGH MOGHADAM (1), a été cueilli, en 1928, sur le mont Damawand, à une altitude de 2.000 mètres. Les capitules étaient beaucoup plus verts et d'une grosseur environ double de celle des capitules commerciaux originaires du Turkestan russe.

Ce semen-contra fut soumis à différents essais.

Par polarimétrie, aucune déviation ne fut observée.

Par acidimétrie, une certaine quantité de liqueur alcaline fut consommée ; celle-ci, exprimée en santonine, nous a donné le chiffre de 1 g.,97 p. 100.

Enfin, par la méthode pondérale nous avons obtenu une très faible cristallisation. Au bout de 24 heures, nous avons isolé de fins cristaux surnageant les eaux-mères et presque impossibles à peser. Ceux-ci étaient d'ailleurs impurs et mélangés à des globules de résine.

Séparés de l'alcool de cristallisation et séchés, ils ont accusé, au bloc de Maquenne, un point de fusion de 152-153°. Ils ont fourni assez nettement les réactions colorées de la santonine.

Nous avons alors entrepris un dosage avec addition de santonine. 10 g. de ce semen-contra ont été additionnés de 0 g.,173 de santonine et soumis à notre technique de dosage pondéral.

(1) Nous sommes heureux de pouvoir remercier ici M. SADEGH MOGHADAM, Docteur en Pharmacie, pour son amabilité de nous avoir fourni plusieurs échantillons authentiques de semen-contra de Perse.

Nous avons obtenu le chiffre de 1 g ,85 p. 100, soit un excès de 0 g ,12 p. 100. Cette santonine a accusé, au bloc de Maquenne, un point de fusion de 168°.

Ce semen-contrà de Perse renferme donc, indiscutablement, de la santonine, mais en faible quantité et dans la proportion de 0 g ,12 p. 100.

Semen-contrà dit « de Barbarie ». — Cet échantillon, de provenance récente, a été recueilli au Maroc, en montagne, dans la région de Safi, à 300 kilomètres environ dans le sud de Rabat.

Capitules jaunâtres, très gros, à forte odeur d'absinthe. La plante les fournissant est attribuée à *Artemisia Herba-alba* Asso. Très riche en essence à laquelle elle devrait son action thérapeutique, cette drogue n'a jamais été reconnue comme contenant de la santonine (1).

Ayant servi maintes fois à falsifier la poudre de semen-contrà officinale, la poudre d'*Artemisia Herba-alba*, examinée microscopiquement, présente de longs poils tecteurs qui n'existent pas chez une drogue authentique (2).

L'examen polarimétrique a donné une déviation droite, s'élevant à + 0° 10' pour la concentration habituelle de 10 p. 100.

Par notre méthode pondérale, pas de cristallisation. Nous avons répété ce même essai avec addition de 0 g ,09 de santonine pour 10 g. de drogue : il en a été retrouvé 0 g ,087. Cet échantillon ne renferme pas de santonine.

Nous avons examiné également un échantillon de semen-contrà dit aussi « de Barbarie », très vieux, et attribué à *Artemisia ramosa* (?).

Cet échantillon ne renfermait pas de santonine : aucune

(1) BATTANDIER. — Absence de la santonine dans les capitules de « l'*Artemisia Herba-alba* » d'Algérie. *Journ. Pharm. Chim.*, 1891, 23, p. 380-381.

(2) PLANCHON et COLLIN. — Les drogues simples d'origine végétale, Tome II, p. 8, Doin édit., Paris, 1896.

déviations par essai polarimétrique et pas de cristallisation, lors du dosage pondéral.

Santonique (*Artemisia gallica* Willd.). — C'est le « Santonion » de DIOSCORIDE, PLINÉ et GALIEN. Echantillon originaire des côtes de Vendée.

Très gros capitules, de grosseur dix fois plus forte que celle des semen-contras exotiques, à odeur d'eucalyptol moins prononcée, mais accompagnée d'une arrière-odeur poivrée caractéristique.

Nos trois essais appliqués à cette drogue ont donné les résultats suivants.

Examen polarimétrique : pas de déviation. Essai acidimétrique : faible quantité de liqueur alcaline consommée qui, exprimée en santonine, fournirait le chiffre de 0 g., 74 p. 100. Par la technique pondérale : pas de cristallisation. Avec addition de 0 g., 206 de santonine pour 10 g. de drogue, nous avons retrouvé : 0 g., 202 de principe actif ajouté.

Cette drogue ne contient donc pas de santonine.

Celle-ci aurait cependant été décelée par HECKEL et SCHLAGDENHAUFFEN (1) dans *Artemisia gallica* Willd. en 1885, mais plus récemment, en 1923, VIEHOEVER et CAPEN (2), recherchant la présence de la santonine dans 56 espèces d'*Artemisia*, n'en ont précisément pas retrouvé dans *Artemisia gallica* Willd.

Nos expériences personnelles tendent donc à confirmer ces derniers travaux.

En outre, frappé par la petite quantité de liqueur alcaline consommée lors de l'essai acidimétrique, nous avons voulu savoir si ce dernier fait n'était pas imputable à un

(1) HECKEL et SCHLAGDENHAUFFEN. — De l'*Artemisia gallica* Willd. comme plante à santonine et de sa composition chimique. *C. R. Ac. Sc.*, 1885, 100, p. 804-806.

(2) VIEHOEVER et CAPEN. — *Loc. cit.*

corps indéterminé, plus soluble que la santonine dans l'alcool de cristallisation.

A cet effet, une plus forte quantité de capitules ont été soumis à notre technique de dosage pondéral. Lors de la reprise du résidu benzénique par l'alcool à 5 p. 100 et filtration ultérieure, nous n'avons obtenu aucune cristallisation au bout de vingt-quatre heures. Nous avons alors évaporé au bain-marie la liqueur alcoolique, repris le résidu à l'éther et mis à cristalliser dans le vide sulfurique.

Au bout de plusieurs jours, nous n'avons observé aucune cristallisation.

Artemisia renfermant de la Santonine. — D'autres *Artemisia* que ceux originaires d'Asie peuvent cependant renfermer de la santonine. C'est ainsi que GREENISH et PEARSON (1) ont reconnu que les feuilles de *Artemisia brevifolia* Wallich — plante décrite sous le nom d'*Artemisia maritima* L. — renfermaient une quantité importante de santonine. Cette plante pousse abondamment à une altitude de 4 000 à 5.000 mètres, dans le Thibet occidental.

VIEHOEVER et CAPEN (2) ont recherché la présence de la santonine dans 56 espèces américaines d'*Artemisia*, utilisant la sublimation comme procédé d'exploration, ainsi que nous l'avons indiqué dans la partie des « Essais qualitatifs » (page 31).

Ils ont obtenu la preuve de l'existence d'une quantité appréciable de santonine dans deux espèces : *Artemisia mexicana* Willd. et *Artemisia neo-mexicana* Wooton et de faibles quantités dans *Artemisia Wrightii*. Ces trois plantes poussent dans la région de Mexico et de New-Mexico.

(1) GREENISH et PEARSON. — *Pharm. Journ.*, 1921, 52, p. 23.

(2) VIEHOEVER et CAPEN. — *Loc. cit.*

B. — Préparations galéniques de Semen-contrà.

Il n'existe dans l'édition du Codex de 1908 et dans ses suppléments, aucune préparation galénique de semen-contrà, en dehors de la poudre.

Au Codex de 1884 figurait un extrait éthéré, préparé par lixiviation et évaporation de la liqueur extractive à consistance d'extrait mou.

Cependant, on trouve dans le commerce diverses préparations galéniques de semen-contrà :

- semen-contrà enrobé de sucre ;
- une teinture ;
- un extrait hydro-alcoolique ;
- un extrait éthéré.

Semen-contrà enrobé de sucre. — Très vieille forme pharmaceutique, bien connue dans la thérapeutique populaire et appelée semen-contrà candi, semen-contrà couvert, bonbons ou dragées aux vers.

SCHNEITER (1) avait eu le dessein d'élaborer un procédé de dosage de la santonine dans cette forme particulière du semen-contrà. À la réflexion il s'est convaincu de l'inutilité d'un tel projet, car, pratiquement, ce dosage est irréalisable.

En effet, un dosage normal de santonine s'opère sur 10 g. de semen-contrà. Or, chaque grain de semen-contrà couvert, d'un poids moyen de 0 g.,055, renferme sensiblement un capitule floral d'un poids de 0 g.,00025. Donc, tous calculs faits, il faudrait effectuer le dosage de la santonine sur 2.200 g. de médicament, ce qui est pratiquement impossible.

(1) SCHNEITER. — Ueber Floz Cinae conditus. *Journ. suisse Pharm.*, 1926, 54, p. 153-154.

De plus, si l'on se base, pour l'effet thérapeutique, sur la quantité de santonine contenue, on démontre facilement le peu d'importance de ce médicament. On administre généralement deux cuillerées à café de semen contra couvert, soit environ 16 g. Ce poids représente 291 capitules floraux qui, pour une teneur moyenne de 2 p. 100 de santonine, contiendraient chacun 0,0000005 de santonine; soit, pour les 16 g., 0 g.,0014 de santonine, dose évidemment très infime. D'ailleurs, comme le fait observer DANET (1), cette dernière remarque prend une plus grande importance si l'on étudie le contenu réel de chaque bonbon.

Sur 100 bonbons, 50 à 60 au maximum renferment un capitule entier; les autres ne sont formés que par des débris de pédoncules, des bractées détachées ou même des feuilles. Ces derniers éléments, d'un poids très faible, retiennent comme enrobage autant d'excipient que les capitules entiers, ce qui fait que la moitié des bonbons ne présentent essentiellement que du sucre.

Enfin, tout récemment MM. MAHEU et CHARTIER (2) ont décrit une falsification du semen-contra en bonbons. Ayant eu à examiner un échantillon de cette forme pharmaceutique, celui-ci ne renfermait pas de santonine, et une coupe transversale du bonbon présentait microscopiquement — mis à part l'enrobage de sucre — les caractères morphologiques et anatomiques d'une graine de Légumineuse, se rapprochant de la graine de Luzerne.

Teinture. — Teinture préparée à l'aide d'alcool à 60° et représentant le 1/5 de son poids de drogue.

Nous y avons dosé la santonine en appliquant notre technique de dosage. La prise d'essai a été de 50 g. correspondant à 10 g. de drogue.

(1) DANET. — Note sur le semen-contra candi. *Journ. Pharm. Chim.*, 1927, 8, p. 491.

(2) MAHEU et CHARTIER. — Dragées « Semen-contra » fantaisie. *Journ. Pharm. Chim.*, 1930, 12, p. 301-303.

Cette fraction a été évaporée au bain-marie jusqu'à concentration sirupeuse. Après refroidissement, nous avons ajouté 5 cm³ de solution ammoniacale du Codex, diluée au 1/2 et nous avons laissé en contact un quart d'heure. Nous avons évaporé de nouveau au bain-marie et nous avons ajouté au résidu refroidi 100 cm³ de benzène.

Ici, nous n'avons pas procédé par agitation mais à chaud, en soumettant résidu et benzène à l'ébullition à reflux pendant une demi-heure afin que la masse fût mieux pénétrée.

Au bout de ce temps et après refroidissement, nous avons filtré et prélevé 80 cm³ du filtrat correspondant à 40 g. de teinture. Nous avons opéré sur ce filtrat comme pour un dosage de drogue décrit dans les essais quantitatifs.

Au bout des vingt-quatre heures de cristallisation, nous avons obtenu des cristaux très impurs, souillés de résines et difficiles à séparer.

Nous avons alors répété la même opération, mais cette fois, avec addition de santonine et la cristallisation s'est opérée parfaitement.

Santonine ajoutée pour 50 g. de teinture : 0 g.,187;

Santonine pesée : 0 g.,289;

soit un excès de : 0 g.,102. La teinture titre donc 0 g.,204 p. 100. Cette teinture, représentant le 1/5 de son poids de drogue, provenait donc d'un semen-contrà titrant un minimum de 1 g.,02 p. 100 de santonine.

Extrait hydro-alcoolique. — Extrait ferme, brun foncé, ne possédant pas l'odeur caractéristique de la drogue.

1 g. de cet extrait correspond à 2 g.,50 de drogue.

A 100°, l'extrait se dessèche, devient pulvérulent et accuse une perte de 12 g. p. 100.

Cet extrait, traité par le benzène, à froid, ne se laisse pas pénétrer et ne se dissout pas. L'extrait desséché

à 100°, pulvérulent, se laisse mieux pénétrer par le benzène. La liqueur benzénique résultante est distillée et le résidu, séché à 100°, donne un rendement de 4 g. p. 100 ; comme 100 g. d'extrait donnent, à 100°, un poids de 88 g., il y a donc 84 g. p. 100 de produits que le benzène ne dissout pas.

Par traitement de l'extrait desséché à 100° par agitation à l'aide de benzène, suivant la technique du dosage pondéral, nous n'avons obtenu finalement aucune séparation de santonine.

Nous avons alors effectué un second dosage en opérant, cette fois, de la même façon que pour la teinture, c'est-à-dire par extraction au benzène à l'ébullition à reflux. A l'aide de cette technique, nous n'avons obtenu aucune cristallisation.

Enfin, nous avons appliqué la méthode de KATZ à l'extrait, en le considérant comme le premier résidu extractif, reprise à l'eau de baryte, etc... Là encore, il n'y a pas eu de cristallisation. Cet extrait hydro-alcoolique ne renfermait donc pas de santonine.

Extrait éthéré. — Extrait mou, vert foncé, à forte odeur d'essence, préparé par lixiviation ; 1 g. d'extrait représente 5 g. de drogue.

Traité par le benzène, celui-ci n'en dissout qu'une partie, ainsi que le montrent les poids des résidus à 100° correspondants :

Extrait éthéré à 100° : 82 g., 30 p. 100 ;

Traitement au benzène et résidu à 100° : 61 g. p. 100 ; d'où 21 g., 30 p. 100 d'impuretés contenues dans l'extrait éthéré et que le benzène ne dissout pas.

Nous basant sur ce dernier fait, nous avons opéré un dosage par traitement direct de l'extrait éthéré au benzène, à froid et par simple agitation, en suivant, ultérieurement, la technique de dosage pondéral habituelle,

Nous avons trouvé un pourcentage de 9 g.,82 de santoline.

Enfin, nous avons effectué un autre dosage, en suivant uniquement la technique de KATZ. Nous avons obtenu un chiffre de 9 g.,76 p. 100.

Cette forme galénique, renfermant, outre une bonne quantité de santoline, une quantité appréciable d'essence, est toutefois peu employée. L'odeur désagréable de l'essence et son goût âcre laissant une profonde amertume, sont les griefs principaux qui en ont fait rejeter l'emploi.

En 1908, PLANÈS (1) préconisait un « saccharo-extrait » granulé de semen-contra, préparé avec l'extrait éthéré et titrant 5 p. 100, espérant, par cette nouvelle forme pharmaceutique, mettre en valeur l'extrait inusité.

Nous même avons, selon les indications de PLANÈS, préparé un saccharo-extrait granulé de semen-contra à l'aide de l'extrait éthéré titré en santoline. 10 g. de granulé ainsi obtenu, soit deux cuillerées à café, représentent 0,50 d'extrait éthéré et sensiblement 0 g.,05 de santoline (titre de l'extrait : 9,82 p. 100).

Malheureusement, ce granulé possède encore une amertume persistante assez prononcée. Divers édulcorants ont alors été envisagés pour masquer ce goût désagréable, ce qui permettra d'utiliser rationnellement cette forme pharmaceutique — de titre en santoline connu et conservant les principes essentiels de la drogue — forme susceptible de rendre les services que l'on peut avantageusement lui demander.

(1) PLANÈS. — Les « granulés » rationnels. *Bull. Sc. Pharm*, 1908, **15**, p. 527.

CHAPITRE V.

Etude des eaux-mères de cristallisation.

Constatant dans toute méthode de dosage une différence sensible entre les chiffres donnés par volumétrie et ceux fournis par la méthode pondérale correspondante ; d'autre part, nos essais polarimétriques nous fournissant dans chaque cas des chiffres inférieurs à ceux donnés par pesée, nous avons essayé d'expliquer ces résultats particuliers.

Nous avons voulu savoir s'il n'existait pas dans les eaux-mères de cristallisation finales de la santonine, un corps indéterminé agissant sur la lumière polarisée, en sens inverse de la santonine, et qui, comme celle-ci, consommerait une quantité notable de liqueur alcaline lors d'un essai acidimétrique, ce corps étant nécessairement plus soluble que la santonine dans l'alcool à 15. p. 100.

Nos essais ont porté sur les eaux-mères de cristallisation provenant de trois méthodes différentes :

1. Méthode de KATZ ;
- 2 — d'EDER et SCHNEITER ;
- 3 — à l'ammoniaque.

1. Eaux-mères de cristallisation résultant de la méthode de Katz.

Ces eaux-mères, d'un volume de 750 cm³, ont été distillées au tiers, afin de chasser la totalité de l'alcool. Le distillat aromatique clair, examiné aussitôt au polarimètre, n'a donné aucune déviation.

La liqueur aqueuse de concentration a abandonné par refroidissement, outre de la résine, de fins cristaux impurs. La liqueur ayant été décantée sur filtre, le résidu cristallin a été repris à froid par de l'éther. Une partie seulement s'est dissoute. Cette solution, filtrée, a été réservée.

La partie insoluble, reprise immédiatement par de l'alcool à 95°, s'est dissoute aussitôt. Cette solution alcoolique mise à cristalliser dans le vide sulfurique, a abandonné des cristaux d'un blanc pur, arborescents, en forme de fougère.

Ceux-ci ont fourni les réactions colorées de la santonine et ont accusé, au bloc de Maquenne, un point de fusion de 169°. Nous avons donc ici de la santonine.

Le liquide de concentration, séparé du résidu cristallin, a été concentré de nouveau à 50 cm³ environ. Par refroidissement, il s'est déposé, sur les parois du ballon, des résines brunes. Celles-ci ont été séparées du liquide par filtration. Le filtrat a été agité avec de l'éther, dans une ampoule à décantation. L'éther décanté a été réuni à la première solution éthérée que nous avons réservée.

Ces solutions réunies ont été desséchées sur sulfate de soude anhydre, filtrées et distillées. Le résidu, mis à cristalliser dans le vide sulfurique n'a, au bout de plusieurs jours, rien abandonné par cristallisation.

2. Eaux-mères de cristallisation résultant de la méthode d'Eder et Schneider.

Ces eaux-mères, d'un volume de 500 cm³, ont été traitées de la même manière que précédemment.

Le distillat aromatique, examiné au polarimètre, n'a pas donné de déviation.

Le résidu cristallin, déposé après concentration, était entièrement soluble dans l'éther. Après une nouvelle concentration des liqueurs, celles-ci ont été épuisées à l'éther. Les liqueurs éthérées réunies, traitées par le sulfate de soude anhydre, puis filtrées, ont été distillées et mises à cristalliser dans le vide sulfurique. Au bout de quelques jours, il ne s'est pas déposé de cristaux, mais une masse spongieuse, jaune pâle, amorphe, difficile à identifier.

3. — Eaux-mères de cristallisation résultant de la méthode à l'ammoniaque.

Ces eaux-mères, d'un volume de 600 cm³, traitées suivant la même technique, ont donné les mêmes résultats que celles résultant de la méthode de KATZ.

Le distillat aromatique était sans action sur la lumière polarisée, et le résidu final, purifié et mis à cristalliser dans le vide sulfurique, a pu être identifié nettement par le point de fusion et les réactions colorées avec la santoline.

Cet examen des eaux-mères de cristallisation a donc été négatif, n'ayant pas permis de déceler aucun autre corps que la santoline dissoute dans l'alcool à 15 p. 100. L'Artémisine elle-même, signalée par MERCK, n'a pas été caractérisée.

Etude des semen-contras donnant au polarimètre une déviation dextrogyre.

Au chapitre des essais polarimétriques, nous avons insisté sur certains semen-contras dont la liqueur benzénique d'extraction donnait au polarimètre, une déviation dextrogyre. Ce fait inattendu méritant une explication, nous avons essayé d'en rechercher la cause.

Nous nous sommes servi du semen-contras dont la liqueur benzénique d'extraction, pour une concentration de 10 p. 100, donnait une déviation de $+ 0^{\circ}24'$ et nous avons entrepris une série de recherches dont voici le résumé :

1° Ce semen-contras pulvérisé, traité par l'ammoniaque suivant notre technique de dosage pondéral, est épuisé au benzène par agitations répétées.

2° La liqueur benzénique résultante, filtrée, examinée au polarimètre, donne une déviation droite de $+ 0^{\circ}24'$.

3° Cette même liqueur est distillée dans le vide jusqu'à concentrations successives au $1/2$, $1/3$, $1/4$. Ces fractions concentrées, ramenées à la concentration primitive (10 p. 100) donnent toujours une déviation dextrogyre, mais, cependant moins élevée : $+ 0^{\circ}14'$.

4° Cette même liqueur est alors distillée entièrement. Le résidu, séché à l'étuve à 100° , est repris par du benzène, de façon à revenir à la concentration primitive de 10 p. 100. La solution résultante donne une déviation de $+ 0^{\circ}14'$.

5° Le benzène distillé, examiné au polarimètre, ne fournit aucune déviation.

6° Le résidu benzénique, séché à l'étuve à 100° est traité par de l'alcool à 15 p. 100. à l'ébullition à reflux, pendant un quart d'heure. Après filtration de la liqueur obtenue, il reste des cires de couleur verdâtre sur le filtre mouillé.

7° Ces cires sont dissoutes dans du benzène et la solution obtenue, filtrée, est examinée au polarimètre : elle ne donne aucune déviation.

Pareillement, cette même solution benzénique, traitée comme pour un essai acidimétrique, par un excès de soude, ne consomme pas d'alcali. L'entière totalité de la liqueur alcaline mise en œuvre se retrouvant, ces cires n'ont aucune relation avec le chiffre fourni par l'acidimétrie, exprimé en santonine et calculé d'après la quantité de soude consommée.

8° Le filtrat alcoolique, concentré au quart, abandonne de fins cristaux. Ceux-ci ont été lavés à l'éther, à froid, dissous dans de l'alcool à 95° et cette solution alcoolique concentrée, mise à cristalliser dans le vide sulfurique. Les cristaux résultant encore colorés, ont été repris par du chloroforme et la nouvelle solution a été mise à cristalliser dans le vide sulfurique. Nous avons obtenu des cristaux encore légèrement souillés de résines, mais donnant très nettement les réactions colorées de la santonine.

Ces cristaux étant toutefois trop impurs pour pouvoir prendre leur point de fusion, nous les avons redissous dans du chloroforme et la solution chloroformique a été purifiée au carbonate de soude, selon la technique de FAVREL. Les liqueurs chloroformiques, décantées et filtrées, ont été mises à cristalliser de nouveau dans le vide sulfurique. Les cristaux obtenus, légèrement teintés de jaune, ont fourni, au bloc de Maquenne, un point de fusion compris entre 167 et 168°.

Nous n'avons donc pu isoler ici que de la santonine.

9° Le filtrat alcoolique précédent, concentré au 1/4, séparé des cristaux de santonine, est concentré de nouveau. Par refroidissement, il laisse surnager une huile plus ou moins concrétée. Celle-ci séparée, dissoute dans du benzène, donne une déviation gauche.

10° Le liquide, séparé de l'huile et filtré, examiné au polarimètre, ne donne pas de déviation.

11° Ce même liquide est évaporé au bain-marie et le résidu est repris au benzène. La solution benzénique, examinée également au polarimètre, ne donne pas de déviation.

Ces recherches, on le voit, n'ont donné aucun résultat positif. Cependant, il restait un point à élucider : celui de l'essence que peut dissoudre le benzène lors du temps d'extraction. Il était intéressant de savoir si cette essence, en solution benzénique, ne fournissait pas une déviation dextrogyre qui, supérieure quantitativement à la déviation inverse donnée par la légère quantité de santoline contenue, expliquerait ces faits particuliers.

A cet effet, l'essence de ce même semen-contrà a été recueillie par entraînement à la vapeur d'eau. Cette essence, jaunâtre, à forte odeur de cinéol, plus légère que l'eau, a été séparée, puis divisée en deux fractions. La première a été dissoute dans l'alcool à 95° et la seconde dans du benzène. Ces deux solutions ont été examinées successivement au polarimètre. Or, les deux donnaient une déviation lévogyre très nette de — 0°14' à 0°16' : ce fait était normal, l'essence de semen-contrà étant lévogyre.

Enfin le semen-contrà, après extraction de l'essence à la vapeur d'eau, séparé de son liquide de macération et séché a été repris au benzène. La solution benzénique résultante, examinée au polarimètre, n'a donné aucune déviation.

De plus, le liquide de macération a été épuisé au benzène par agitations successives. Les liqueurs benzéniques séparées, séchées sur du sulfate de soude anhydre, filtrées et examinées au polarimètre, ont fourni une déviation gauche, déviation due à la petite quantité de santoline dissoute.

Conclusion. — Cette série de recherches ne nous a pas permis d'établir l'origine de la déviation dextrogyre. Cependant il est curieux de constater que, partant d'une déviation dextrogyre qui varie pourtant légèrement par distillation du benzène, la déviation lévogyre apparaît lors de la reprise du résidu benzénique par l'alcool à 15 p. 100 à l'ébullition à reflux. Nous pouvons admettre que cette opération racémise les corps en présence, ou plus simplement, le seul fait d'avoir changé de solvant, donne une variation dans le sens de la rotation comme cela est bien connu pour certains alcaloïdes tels que l'aconitine.

TROISIÈME PARTIE.

Essais pharmacodynamiques.

Comme l'estime le Professeur POUCHET (1), dans tous les anthelmintiques d'origine végétale, les associations naturelles existant dans la drogue sont toujours supérieures, comme activité et avantages, aux principes actifs qui en sont extraits. Il était alors intéressant, surtout à l'heure actuelle où s'affirme un retour sensible à la phytothérapie, de comparer, vis-à-vis de différents tests physiologiques, l'action vermifuge du semen-contra (drogue totale) avec celle de son principe actif.

Le dosage pondéral de la santonine dans le semen-contra nous ayant toujours fourni des résultats constants, nous avons essayé d'étudier comparativement l'action d'une drogue, rigoureusement titrée en santonine, avec celle d'une quantité correspondante de ce même principe actif.

Nous nous sommes adressé, suivant en cela les indications de la Conférence internationale de Bruxelles (2) rela-

(1) POUCHET. — Précis de Pharmacologie et de Matière médicale, Paris, Doin édit, 1907, p. 791-793.

(2) II^e Conférence Internationale pour l'unification de la formule des médicaments héroïques. Bruxelles, 21 Sept. 1925. — Travaux préparatoires, p. 65.

tivement à l'extrait de Fougère mâle, aux vers et aux poissons. Nos essais ont ensuite porté sur les Nématodes et particulièrement sur *Ascaris megalocephala*, parasite du cheval.

1. — VERS.

Nous nous sommes servi d'une espèce de vers de terre très commune : *Lumbricus terrestris* L., test physiologique proposé par le Professeur STRAUB (1), pour fixer le standard d'efficacité de l'extrait éthéré de Fougère mâle et adopté par la II^e Conférence internationale de Bruxelles.

Nous avons opéré de la façon suivante :

Des vers de terre (*Lumbricus terrestris* L.), d'un poids moyen de 2 g.,5 à 3 g., furent placés dans des cristallisoirs identiques, contenant diverses solutions, toutes à la température de 17-18° :

- a) Solution témoin : eau distillée.
- b) Solution aqueuse de santonine à 0 g.,175 p. 1000.
- c) Infusion de semen contra (titrant 1 g.,75 p. 100 de santonine) à 10 g. p. 1000, soit une quantité correspondante de principe actif.
- d) Eau saturée d'essence de ce même semen-contra.
- e) Solution à 1 p. 100 d'eau saturée d'essence. (Eau saturée d'essence 10. Eau distillée 990).

Nous avons noté les résultats suivants :

Solution de santonine.

1^o Contractions et allongements.

2^o Diminution progressive des contractions pour arriver à une quasi-immobilité au bout de 90 minutes.

(1) STRAUB (W.). — Pharmakologische Studien über die substanzen der Filixsäure Gruppe. *Archiv für experiment. Path. und Pharmak.*, 1902, 48, p. 1-47.

3° Au bout de 48 heures, état semblable, le ver ne réagit que par simple contact.

4° La mort étant caractérisée pour nous par l'absence absolue de mouvements, il y avait encore survie au bout de plusieurs jours.

Infusion de semen-contra.

1° Violentes contractions musculaires. Convulsions.

2° Paralysie au bout de 3 à 5 minutes.

3° Absence absolue de mouvements au bout de 15, 20, 30 minutes.

Eau saturée d'essence.

1° Violentes contractions musculaires. Convulsions.

2° Paralysie au bout de deux minutes.

3° Absence absolue de mouvements au bout de 6, 8 et 10 minutes. A ce moment, le ver présente un enroulement complet sur lui-même. Sa couleur est changée ; de rouge, il est devenu jaune marron.

Cette solution s'est donc montrée excessivement toxique pour le ver de terre.

Solution aqueuse à 1 p. 100 d'eau saturée d'essence.

1° Contractions et allongements.

2° Paralysie au bout de 25 à 30 minutes.

3° Absence de mouvements au bout de deux heures.

Solution témoin d'eau distillée.

Les vers placés dans cette solution ont survécu plusieurs jours.

De l'ensemble de ces expériences, il résulte que nous sommes mal renseignés sur l'action et la valeur anthel-

mintique des substances en présence puisque la santoline — indiscutablement bon anthelmintique — se montre sans action.

En cela, nos résultats sont entièrement d'accord avec ceux obtenus par M. GUIMARAES (1) et plus récemment par M. L. CROUY (2), expérimentant la valeur anthelmintique d'un extrait éthéré de Tanaisie.

Tout au plus peut-on dire que l'infusion de semen-contrà se montre toxique par son essence, puisqu'une eau saturée d'essence, provoque la mort presque immédiate du ver de terre.

D'ailleurs, le cinéol étant le constituant fondamental de l'essence de semen-contrà, nous avons répété cette même expérimentation avec une eau saturée de cinéol. Nous avons obtenu les mêmes phénomènes qu'avec l'eau saturée d'essence et constaté la mort rapide du ver au bout de 10 à 15 minutes. Le cinéol se montre donc éminemment toxique vis-à-vis de *Lumbricus terrestris* L.

II. — POISSONS.

La conférence de Bruxelles recommandant également de recourir à l'emploi de petits poissons, selon l'essai préconisé par le Professeur WASICKY (3) de Vienne, nous nous sommes inspiré de cette méthode.

Nous avons employé des petits poissons rouges *Carassius auratus* (Cyprinidés). Ceux-ci furent placés dans plusieurs cristallisoirs identiques, d'un diamètre de 30 cm., contenant différentes solutions, toutes d'un volume de 1000 cm³, à la température de 18°.

(1) GUIMARAES, — Action de l'essence de chenopodium sur les vers de terre. *C. R. Soc. Biol.*, 1927, 96, p. 1249 et 1250.

(2) CROUY (L.). — *Loc. cit.*, p. 52.

(3) WASICKY. — Zur biologischen Wertbestimmung von Filix mas. *Jahresbericht der Pharm.*, 1923, p. 42.

a) Solution témoin : eau distillée, 500 cm³ ; eau commune, 500 cm³, accusant un pH = 7,3.

b) Infusion de semen-contrà (titrant 1,75 p. 100) à 10 p. 1000 ; eau commune et eau distillée à parties égales, pH = 6,3.

c) Solution de santonine à 0 g., 175 p. 1000 avec parties égales d'eau distillée et d'eau commune, pH = 7,2.

d) Solution à 1 p. 100 d'eau saturée d'essence, pH = 7,2.

Solution témoin.

Les poissons ne présentent aucun phénomène d'intoxication.

Infusion de semen-contrà.

Au bout de 10 minutes, les poissons ont présenté une incoordination des mouvements puis se sont mis à nager sur le côté. Ils ont ensuite manifesté des phénomènes de suffocation ; les poissons font de brusques sauts, puis retombent sur le côté, et restent immobile. Cinq minutes après ils viennent flotter à la surface, et à la 35^e minute, on constate la mort.

Solution de santonine.

A la 21^e minute, un poisson présente les mêmes symptômes que ceux placés dans l'infusion de semen-contrà.

A la 25^e minute, le même poisson effectue des mouvements désordonnés.

A la 29^e minute, un second poisson présente les mêmes phénomènes.

A la 50^e minute, les poissons sont tous très malades et se mettent sur le côté. Ils sont restés plusieurs heures en cet état sans que la mort soit survenue.

Au bout de 6 heures, ces poissons, soustraits à la solution de santonine et remis dans l'eau commune, ont repris leur état normal et ont tous survécu.

Solution d'eau saturée d'essence.

Aucun phénomène apparent d'intoxication.

Enfin, nous avons fait deux autres expériences, la première avec une eau saturée d'essence de semen-contra et la seconde avec 1.000 cm³ d'un mélange à parties égales, d'eau distillée et d'eau commune renfermant dix gouttes de cinéol, soit 0 g., 19.

Les poissons introduits dans l'eau saturée d'essence étaient morts au bout de 10 minutes.

Quant à ceux mis dans l'eau additionnée de cinéol, nous avons noté, au bout d'un quart d'heure, leur mort visible. Les poissons ne faisaient aucun mouvement apparent, se mettaient sur le côté et flottaient entre deux eaux. Ce temps écoulé, ces poissons mis dans l'eau commune sont restés immobiles, dans la même situation que précédemment, puis, au bout de 6 à 8 minutes, ils ont repris leur position normale de nage. Un quart d'heure après, leurs mouvements sont revenus et l'intoxication semblait être disparue.

Comme dans le cas de *Lumbricus terrestris*, l'emploi des poissons rouges comme test physiologique ne nous donne pas de renseignements absolus ; l'infusion de semen-contra, d'une acidité réelle par rapport aux autres solutions, s'est montrée très toxique.

La solution de santonine s'est révélée également toxique, mais beaucoup moins que l'infusion correspondante, puisque tous les poissons — bien que nettement intoxiqués — ont survécu.

Enfin, il est intéressant de noter la grande toxicité de l'eau saturée d'essence et de l'eau additionnée de cinéol,

Par la méthode graphique de MM. Silyio REBELLO, Gomes Da Costa et Toscano Rico (1) — dont nous parlerons ultérieurement — le cinéol a montré également sur l'*Ascaris* une action paralysante très nette.

III. — NÉMATODES.

Nous avons porté notre choix sur *Ascaris megaloccephala*, parasite du cheval. C'est un Nématode de grande taille, à dimorphisme sexuel acentué. Ce test physiologique nous a paru plus apte que le ver de terre et les poissons à nous renseigner sur la toxicité comparée de nos solutions anthelmintiques, puisque la constitution de ce nématode est très voisine de celle de l'*Ascaris* parasite de l'Homme : *Ascaris Lumbricoïdes*.

Nous avons opéré de la façon suivante :

Les *Ascaris megaloccephala*, prélevés dans l'intestin du Cheval aussitôt après l'abatage (2) ont été immédiatement rapportés au laboratoire dans un flacon « thermos » renfermant une solution de Bünge : chlorure de sodium 10, carbonate de sodium 1, eau distillée 1.000. Solution isotonique du liquide ascaridien et à la température de 38°, optima pour la bonne conservation des vers.

Nous avons adopté pour tous ces *Ascaris*, de longueur inégale, la classification arbitraire suivante :

petits : de 0 à 10 cm.

moyens : de 10 à 15 cm.

grands : de 15 à 20 cm.

très grands : au-dessus de 20 cm.

(1) Silyio REBELLO, Gomes Da Costa et Toscano Rico. — Helminthiasis e Anti-Helmenticos. Relatório apresentado ao III Congresso Nacional de Medicina. Lisboa, 1928.

(2) Ces prélèvements ont été effectués aux Abattoirs hippophagiques de la Ville de Paris, rue Brancion, où, sur la quantité de chevaux abattus chaque jour, un grand nombre d'entre eux sont parasités.

a) Dans un premier cristalliseur contenant une solution de Bünge, des vers de grandeur différentes furent placés et mis à l'étuve à 38°.

(Les vers contenus dans cette solution ont servi de témoins à nos différents essais).

b) Dans un second cristalliseur contenant une solution de santonine à 0 g.,175 pour 1.000 cm³, additionnée de 10 g. de chlorure de sodium (teneur isotonique du liquide ascaridien), nous avons mis 6 *Ascaris* de tailles différentes et porté le tout à l'étuve à 38°.

Nous avons noté aussitôt quelques phénomènes de brusques contractions.

c) Dans un troisième cristalliseur contenant une infusion à 10 g. de semen-contrà (titrant 1 g.,75 p. 100 de santonine) pour 1.000 cm³ d'eau, additionnée de 10 g. de chlorure de sodium, nous avons également introduit 6 *Ascaris* de tailles différentes et porté le tout à l'étuve à 38°.

Nous avons noté des phénomènes, immédiats, de violentes contractions. Les *Ascaris* se pelotonnent sur eux-mêmes 6 à 7 fois par minute.

2 heures après :

Les mouvements des *Ascaris* placés dans les deux dernières solutions sont très atténués et sont beaucoup plus lents que ceux des vers de la solution-témoin. On note déjà un commencement de paralysie.

20 heures après :

a) Les *Ascaris* témoins, placés dans la solution de Bünge, sont encore très vigoureux et se meuvent très facilement.

b) Ceux placés dans la solution de santonine et dans l'infusion de semen-contrà paraissent paralysés; ils restent immobiles, font parfois un faible et lent mouvement des

extrémités et ne réagissent que si on les touche avec une pince.

Les *Ascaris* contenus dans l'infusion de semen-contra semblent présenter de plus grands phénomènes de paralysie. Plusieurs ont l'épiderme ridé et, fait typique et caractéristique, ils restent pour la plupart, pelotonnés et enroulés sur eux-mêmes.

Toutefois, les uns et les autres ne sont pas morts, la mort étant caractérisée pour nous par l'absence absolue de mouvements.

28 heures après :

- a) Solution témoin : 1 mort, ♂, petit.
- b) Solution de santonine : tous vivants.
- c) Infusion de semen-contra : 1 mort, ♀, grand.

50 heures après :

Pas de changement : aucune mort dans les trois cristallisoirs.

Au bout de ce temps, relativement long, nous n'avons pas observé de différence dans la durée de survie des *Ascaris* traités par les substances anthelmintiques et ceux servant de témoins, placés dans la solution de Bünge. Cette mesure de durée de survie ne peut donc pas nous renseigner sur la valeur particulière à chaque anthelmintique, d'autant plus que dans le cas d'absorption d'un vermifuge quelconque, les vers, plus ou moins paralysés, sont toujours expulsés vivants.

Comme le fait remarquer, à juste titre, L. CROUY (1), un vermifuge semble agir plutôt sur la musculature de l'helminthe, l'obligeant à quitter la muqueuse intestinale et ce ver est ensuite expulsé par le purgatif qui accompagne toujours l'absorption d'un vermifuge.

(1) L. CROUY. — *Loc. cit.*

D'ailleurs, dans le cas de la santonine, Tocco-Tocco (1), étudiant son action pharmacodynamique sur les *Ascaris*, remarque que celle-ci se divise en deux phases : tout d'abord, phase de troubles de l'orientation et de la direction puis incoordination des mouvements, ensuite convulsions clonicotoniques, suivies de phénomènes paralytiques.

La santonine possède donc une action excitante, puis paralysante.

A ce point de vue, les expériences de MM. Silvio REBELLO, Gomes da Costa et Toscano Rico (2), semblent devoir donner satisfaction. Ces expériences consistent à mettre en relation certains segments d'*Ascaris*, plongés dans le liquide à étudier, à la température optima, avec un appareil enregistreur, destiné à inscrire graphiquement les réactions musculaires du Nématode.

De cette façon, s'inscrit une première phase d'excitation, puis, au bout d'un certain temps, une seconde phase marquant le début de la paralysie. Ces différentes réactions, obtenues en fonction du temps, peuvent permettre la comparaison de l'action de plusieurs anthelmintiques : différence dans l'amplitude de l'excitation, différence fonctionnelle du temps, amenant la paralysie.

C'est donc de ce côté que devraient s'orienter toutes les recherches nécessaires pour nous renseigner sur l'efficacité des différents vermifuges, recherches contrôlées par l'action différente de la substance étudiée sur la musculature des Nématodes. *La mesure de la durée de survie nous semble devoir être complètement abandonnée.*

A notre très grand regret, nous n'avons pu expérimenter cette dernière technique, parce que plus délicate et nécessitant un matériel spécial n'existant pas au laboratoire.

(1) TOCCO-TOCCO. — Action pharmacodynamique de la santonine sur les *Ascaris*. *Arch. int. de Pharm. et de Thérap.*, 1924, 29, p. 85-107.

(2) Silvio REBELLO, Gomes da Costa et Toscano Rico. — *Loc. cit.*

CONCLUSIONS.

De l'ensemble de notre travail, nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

1° Aucun essai qualitatif rapide ne permet de conclure, avec certitude, sur l'origine et la qualité de la drogue.

2° Après une étude critique des différentes méthodes de dosage de la santonine dans le semen-contrà, nous n'avons retenu que le principe de la méthode d'EDER et SCHNEITER.

3° Par l'action préalable de l'ammoniaque sur la poudre de semen-contrà, nous sommes arrivé à une méthode satisfaisante de dosage que nous avons utilisée pour nos différents essais.

4° L'examen de nombreux échantillons de semen-contrà nous autorise :

a) à demander que cette drogue titre, au minimum, 1 g., 70 p. 100 de santonine ;

b) à conclure qu'un bon semen-contrà renferme 2 g. p. 100 de santonine, titre adopté par la Pharmacopée Allemande ;

c) à constater la bonne conservation du semen-contrà, en ce qui concerne la santonine, puisqu'un échantillon datant d'une cinquantaine d'années titrait 2 g. p. 100.

5° L'examen de plusieurs formes galéniques de semen-contrà nous permet :

a) de considérer que le semen-contrà en dragées est une préparation à abandonner ;

b) d'admettre que l'extraît éthéré est la seule préparation rationnelle, riche en santonine.

6° Des essais polarimétriques montrent deux types de drogues très nets : tantôt une déviation dextrogyre correspondant à des semen-contra suspects, tantôt une déviation lévogyre qui, pour correspondre à un semen-contra acceptable, ne doit pas être inférieure à — $0^{\circ}20'$, en suivant le procédé indiqué.

7° Des essais acidimétriques donnent des chiffres qui, évalués en santonine, sont toujours nettement supérieurs à ceux de la méthode pondérale.

8° L'étude des eaux-mères de cristallisation de la santonine ne nous a permis d'isoler nul autre corps que la santonine.

9° Un rapide examen des différents « tests biologiques » (vers de terre, poissons, ascaris du cheval) proposés pour l'étude des substances vermifuges, nous autorise à conclure qu'ils sont tous à rejeter en ce qui concerne l'établissement de l'efficacité relative de ces produits. La seule méthode rationnelle semble être celle de MM. Silvio REBELLO, GOMES DA COSTA et TOSCANO RICO, que nous n'avons pu appliquer, faute de matériel et de temps.

Vu, bon à imprimer :
Le Président de la Thèse,
A. GORIS.

Vu :
Le Doyen de la Faculté,
RADAIS.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE.

- ALMS. — Ueber einen neuen Stoff im levantischen Wurm-samen. *Archiv des Apoth. Vereins*, 1830, **34**, p. 319-320.
- ANGELI. — *Atti R. Ac. Lincei*, 1924, **33**, p. 10.
- AUFRECHT. — Beitrag zur Kenntniss der Zusammensetzung von Wurmsamen. *Pharm. Zeit.*, 1923, **68**, p. 898.
- BACH. — Sur un faux semen-contrâ. *Bull. Sc. Pharm.*, 1913, **20**, p. 344-345.
- BATTÂNDIER. — Absence de la santonine dans les capitules de « l'*Artemisia Herba-alba* » d'Algérie. *Journ. Pharm. Chim.*, 1891, **23**, p. 380-381.
- VAN DEN BERG. — De Bepaling van Santonine in Flores Cinae. *Pharm. Weekblad*, 1923, **60**, p. 858-870.
- BERTHOLO. — Sur la constitution chimique de l'Artémisine. *Atti R. Ac. Lincei*, 1923, **32**, p. 618-622.
- BOUILLON-LAGRANGE. — Sur l'emploi en médecine de l'huile extraite du semen-contrâ. *Journ. de Pharm.*, 1821, **7**, p. 542-548.
- CHARAS (Moyse). — Pharmacopée royale galénique et chymique. Lyon, Bruyssel, édit., 1753, Tome I, p. 213-214.
- CHOMEL. — Abrégé de l'histoire des plantes. Paris, Nyon, édit., 1761, Tome II, p. 118-119.
- II^e CONFÉRENCE INTERNATIONALE pour l'unification de la formule des médicaments héroïques. Bruxelles, 21 sept. 1925, Travaux préparatoires, I, p. 65.
- CROUY (L.). — Etude botanique, chimique et pharmacodynamique de la Tanaisie commune. *Thèse Doct. Pharm.*. Paris, 1928, p. 13-52-58.
- DALECHAMP. — Histoire générale des plantes (Traduct. J. des Moulins). Lyon, 1653, Tome I, p. 823.

- DANET. — Note sur le semen-contra candi. *Journ. Pharm. Chim.*, 1927, 8, p. 491.
- DIOSCORIDE. — Les six livres de la Matière Médicale (Traduct. Martin Mathée). Lyon, Thibault Payan, édit., 1559, Livre III, Chap. XXIII, p. 257.
- DRAGENDORFF. — Materialien zu einer chemischen Werthbestimmung der Flores Cinae. *Arch. der Pharm.*, 1878, 212, p. 360-307.
- DRIVON. — Du semen-contra et de ses principes immédiats. *Thèse Dipl. Pharm.*, Montpellier, 1865.
- EDER et SCHNEITER. — Bestimmung des Santonins in Flores Cinae. *Journ. suisse de Pharm.*, 1925, 63, p. 405-409, 421-425, 433-439, 453-458.
- FAVREL. — Etude critique de la nouvelle méthode volumétrique de dosage de la santonine dans le semen-contra, de KARIYONE et KIMURA, *Bull. Sc. Pharm.*, 1922, 29, p. 353-355.
Dosage de la santonine dans le semen-contra par les méthodes pondérale, volumétrique et polarimétrique. *Bull. Sc. Pharm.*, 1923, 30, p. 449-453.
- FIEFMELIN. — Œuvres du sieur DE FIEFMELIN. Poitiers (1601). *Le Saulnier*, fol. n° 50.
- FILLON. — Les Œuvres de Maître Bernard PALISSY (nouvelle édition revue par L. Audiat). Niort, 1888, L. Clouzot, édit., Tome II, p. 131.
- FLÜCKIGER et HANBURY. — Histoire des drogues d'origine végétale (Traduct. J. de Lanessan). Paris, Doin, édit., 1878, Tome II, p. 14-15.
- FLÜCKIGER. — Ueber der Wurmsamen und die quantitative Bestimmung des Santonins. *Arch. der Pharm.*, 1886, 224, p. 1-11.
- FROMME. — *Jahresbericht von Cæsar und Loretz*, sept. 1912, p. 40 et 130.
- GALIEN. — De simplicium medicamentorum facultatibus. *Parisiis*, 1645, Livre VI, Chap. 1, p. 127-128.
- GÖRLICH. — Zur Santoninbestimmung in Cinablüten und Tinkturen. *Apoth. Zeit.*, 1910, 25, p. 801-804.
- GREENISH et PEARSON. — *Pharm. Journ.*, 1921, 52, p. 2-3.

- Dr GUILLAUD. — L'Absinthe de Saintonge ou Santonique. *Revue de Saintonge et d'Aunis*, 1905, 35, p. 153-171, 223-248.
- GUIMARAES. — Action de l'essence de *Chenopodium* sur les vers de terre. *C. R. Soc. Biol.*, 1927, 96, p. 1249-1250.
- HECKEL et SCHLAGDENHAUFFEN. — De l'*Artemisia gallica* Willd., comme plante à santonine et de sa composition chimique. *C. R. Ac. Sc.*, 1885, 100, p. 804-806.
- HELL et STURCKE. — Ueber das Wurmsamenöl. *Ber. der D. Chem. Ges.*, 1884, 17, p. 1970-1975.
- HEYL et TUNMANN. — Santoninfreie Flores Cinae. *Apoth. Zeit.*, 1913, 28, p. 248-250.
- IBN EL-BEITHAR. — Traité des Simples (Traduct. Leclerc). Paris, Impr. Nat., 1877-1883, n° 1372, p. 355-356.
- JAHNS. — Vorkommen von Betaïn und Cholin im Wurmsamen. *Ber. der D. Chem. Ges.*, 1893, 26, p. 1493-1496.
- JUNGELEISCH. — Sur la production de la santonine. *Journ. Pharm. Chim.*, 1891, 5, p. 251-253.
- KAHLER. — Ueber einen neuen Stoff im Semen Cinae. *Arch. des Apoth. Vereins*, 1830, 34, p. 318-319.
- KARIYONE et KIMURA. — Estimation of Santonin in wormseed. *Yakugakuzasshi*, nov. 1920 (d'après *Chem. and Drug.*, 1921, 1682, p. 57).
- KATZ. — Ueber die quantitative Bestimmung des Santonins. *Arch. der Pharm.*, 1899, 237, p. 245-253.
- LÉMERY (N.). — Dictionnaire universel des drogues simples. Paris, 1760, d'Houy, édit., p. 695.
Pharmacopée universelle. 5^e édit., Paris, 1763, Tome I, p. 324-325.
- MAHEU et CHARTIER. — Dragées « Semen-contrà » fantaisie. *Journ. Pharm. Chim.*, 1930, 12, p. 301-303.
- MARIÉ. — Du semen-contrà. *Thèse Dipl. Pharm.*, Paris, 1884.
- MERCK. — Extrait d'une lettre de M. Merck de Darmstadt à M. Robiquet sur la Santonine. *Journ. de Pharm.*, 1834, 20, p. 44-46.
- Ueber Artemisin, einen Begleiter des Santonins. Merck, Darmstadt. *Bericht über das Jahr*, 1894, p. 36.
- N. — Die Santoningewinnung in Turkestan. *Pharm. Zeit.*, 1912, 57, p. 778.

- PLANCHON et COLLIN. — Les drogues simples d'origine végétale. Paris, 1896, Doin, édit., Tome II, p. 68.
- PLANCHON et BRETIN. — Précis de Matière Médicale. Paris, 1928, Maloine, édit., T. II, p. 1495.
- PLANÈS. — Les « granulés rationnels ». *Bull. Sc. Pharm.*, 1908, 15, p. 527.
- PLINE (l'Ancien). — *Historiæ Naturalis Libri XXXVII* (Traduct. E. Littré). Paris, J. J. Dubrochet, édit., 1848-1850, Tome II, p. 232-233.
- POMET. — Histoire générale des drogues. Paris, 1694, Livre I, p. 23.
- POUCHET. — Précis de Pharmacologie et de Matière Médicale. Paris, 1907, Doin, édit., p. 791-793.
- ROSENTHALER. — Identification des drogues par voie chimique. *Pharm. Acta Helv.*, Zurich, 1926, 1, p. 72-79.
- RUZICKA et EICHENBERGER. — Die Konstitution des Santonins. *Helv. Chim. Acta*, oct. 1930, 13, p. 1117-1124.
- SCHAAP. — Bijdrage tot de Bepaling van Santonine in Flores Cinæ. *Pharm. Weekblad*, 1924, 61, p. 429-430.
- SCHIMMEL und Co (Bericht von). — Zittwersamenöl, avr. 1908, p. 122-123.
- SCHINDELMEISER. — Das Oel der Artemisia Cina. *Apoth. Zeit.*, 1907, 22, p. 876-877.
- SCHNEITER. — Ueber Flos Cinæ Conditus. *Journ. suisse de Pharm.*, 1926, 54, p. 153-154.
- SILVIO REBELLO, GOMES DA COSTA et TOSCANO RICO. — Helminthiasis e Anti-Helmenticos. Relatorio apresentado ao III Congresso Nacional de Medicina, Lisboa, 1928.
- STRAUB. — Pharmakologische Studien über die Substanzen des Filixsäuregruppe. *Arch. für exp. Path. und Pharm.*, 1902, 48, p. 1 à 47.
- TAVERNIER. — Les six voyages de Jean-Baptiste Tavernier, Ecuyer Baron d'Aubonne, qu'il a fait en Turquie, en Perse et aux Indes. Paris, Gervais Clouzier et Claude Barbier, éd. 1677, 2 vol., Tome II, p. 420-421.
- THAETER. — Quantitativer und qualitativer Nachweis des Santonins in den Blütenköpfchen von *Artemisia maritima*. *Arch. der Pharm.*, 1897, 235, p. 401-406.

- TOCCO-TOCCO. — Action pharmacodynamique de la santonine sur les *Ascaris*: *Arch. int. de Pharm. et Thérap.*, 1924, 29, p. 85-107.
- TROMMSDORFF (J. B.). — Chemische Analyse des sogenannten Wurmsamens oder Zitwersamens. *N. Journ. der Pharm.*, 1819, 3, I, p. 309-339.
- TSCHIRCH. — Handbuch der Pharmakognosie, Tome II, p. 1022. Leipzig, 1917, Ch. Herm-Tauchnitz, édit.
- VAN ITALLIE. — Onderzoek van Flores Cinae. *Pharm. Weekblad*, 1923, 60, p. 1250-1251.
- VIEHOEVER et CAPEN. — New sources of Santonin. *Journ. Amer. Chem. Soc.*, 1923, 45, p. 1941-1944.
- WACKENRODER. — De anthelminticis, Göttingae, 1826, (In Tschirch).
- WALLACH et BRASS. — Ueber das Oleum Cinae, ein Beitrag zur Kenntniss der Terpene *Liebig's Ann. der Chem.*, 1884, 225, p. 291-314.
- WALLIS et MOWAT. — True and False Santonicas. *Pharm. Journ.*, 1925, 61, p. 149-156.
- WASICKY. — Zur biologischen Wertbestimmung von Filix mas. *Jhhresbericht des Pharm.*, 1923, p. 42.
-

TABLE DES MATIÈRES.

	Pages
Introduction	1

PREMIÈRE PARTIE.

Historique	5
CHAPITRE I. — Le semen-contra au cours des siècles.	5
CHAPITRE II. — Origine botanique	18

DEUXIÈME PARTIE.

Essais chimiques	21
CHAPITRE I. — Composition chimique du semen-contra	21
CHAPITRE II. — Essais qualitatifs	29
CHAPITRE III. — Essais quantitatifs	34
A. — Etude critique des méthodes	35
B. — Recherches particulières :	
1° Essais pondéraux	46
2° Essais polarimétriques	52
3° Essais acidimétriques	58
CHAPITRE IV. — Applications	65
A. — Echantillons divers de semen-contra	65
B. — Préparations galéniques de semen-contra.	70
CHAPITRE V. — Etude des eaux-mères de cristallisation	75

TROISIÈME PARTIE.

Essais pharmacodynamiques.....	83
1° Vers.....	84
2° Poissons	86
3° Nématodes	89
Conclusions.....	93
Index bibliographique.....	95

IMPRIMERIE ET LITHOGRAPHIE L. DECLUME, LOÛS LE-SAUXIËT.
